

FLOW HIJACKED

קנאביס

מולקולה, תודעה, התפתחות
והמוח הלא-ליניארי

הרצאה-מונוגרפיה מדעית

איתות אנדוקנבינואידי • פגיעות התפתחותיות • קוגניציה • פסיכזה • התמכרות • בריאות הגוף •
טיפול • מרחב מצבים

„דיוק אינו קור. הוא הסירוב להגזים בסיכון, למחוק תועלת, להסתיר מגבלה או להפקיר אדם בתוך
סיסמה.”

הראיות נבדקו עד 4 בספטמבר 2026

ליבת ראיות מוקפאת בת 216 מקורות • פנקס של 116 טענות • 16 תרשימים מדעיים מקוריים

תוכן העניינים

התמצאות

הקדמה: להחזיק כמה אמיתות בעת ובעונה אחת

השאלה האינטלקטואלית

כיצד הספר מדבר ראיות

חלק א — מהו קנאביס למעשה

1. מצמח פורח למשפחה של חשיפות

2. כימיה של אותות, קודמנים ואי־ודאות

3. עוצמה, מנה ועיצובו מחדש של המוצר

חלק ב — מערכת הוויסות שאליה נכנס הקנאביס

4. המערכת האנדוקנבינואידית: בקרה לפי צורך מקומי

5. מפת מעגלים: כשהמודולציה המקומית נעשית חוויה

6. THC ו־CBD: השוואה בלי קריקטורה

7. פרמקוקינטיקה: דרך המתן כותבת את השעון

חלק ג — התפתחות, שונות, קוגניציה ולמידה

8. מדוע אותו מוצר נעשה חוויה אחרת

9. המוח המתפתח: מדרג, לא מועד סיום

10. קנאביס לפני גיל 25: מה ידוע, ממה אנו חוששים, ומה עדיין איננו יודעים

11. קוגניציה, מוטיבציה, השכלה והתאוששות

חלק ד — פסיכოזה, מצב רוח, תלות והצורך הנלמד

12. פסיכוזה: לא סיבה אוניברסלית ולא צופה מן הצד

13. חרדה, דיכאון, דו־קוטביות ואובדנות הן שאלות שונות

14. הפרעת שימוש בקנאביס: כשאפשרות הופכת ללולאה מנהלת

15. טיפול עצמי: כשהקלה והחמרה מתקיימות יחד

חלק ה — הגוף, הכביש, רבייה ואי־ודאות שיוצר הייצור

16. בריאות הנשימה, הלב וכלי הדם, מערכת העיכול, השינה והרבייה

17. היריון, חשיפת העובר והנקה

18. קנאביס ונהיגה

19. מוצרים עתירי עוצמה, אגוניסטים סינתטיים לקולטנים ומזהמים

20. אינטראקציות עם אלכוהול, ניקוטין ותרופות

חלק ו — תרופות, פגיעות, מרחב מצבים והחזית

21. קנבינואידים טיפוליים: תווית אחת, ראיות לא שוות

22. פגיעות היא התפלגות, לא סוג של אדם

23. Flow Hijacked: קנאביס במוח מסתגל ולא-ליניארי

24. מיתוסים וחצאי אמיתות

25. צמצום נזק בלי הוראות לשיכרון

26. החזית: שאלות אמינות בלי תשובות מוקדמות

27. סיכום: דיוק הוא עמדה מוסרית

נספחים

נספח א — רכישת המחקר וארכיטקטורת הראיות

נספח ב — הראיות במבט אחד

נספח ג — מפת הגילוי והתיקון מן הסרטון שסופק

נספח ד — מילון מונחים

נספח ה — מדריך ראשי תיבות

נספח ו — כיצד לקרוא טענה על קנאביס

ביבליוגרפיה

קורפוס מדעי שעבר ביקורת עמיתים

מקורות יסוד ועוגנים עדכניים שאומתו ידנית

דוחות סמכותיים, הנחיות, עלונים ומקורות ניטור

התמצאות

הקדמה: להחזיק כמה אמיתות בעת ובעונה אחת

קנאביס מצטיין בפירוק משפטים פשוטים. האמירה „קנאביס בטוח” שגויה כהכללה. האמירה „קנאביס מסוכן” גסה מכדי להנחות אדם ממשי. „קנאביס הוא תרופה” מערבב בין צמח לבין כמה מולקולות, תכשירים, מינונים, התוויות ורמות שונות של ראיות. „קנאביס גורם לסכיזופרניה” הופך תרומה הסתברותית למנגנון אוניברסלי. „לקנאביס אין כל קשר לסכיזופרניה” מתעלם מהשפעות שנצפו בניסוי, מיחסי מנה-תגובה ומהממצא החוזר שהסיכון מתרכז בשימוש תכוף במוצרים עתירי THC. וגם „המוח מסיים להתפתח בגיל עשרים וחמש” דוחס נוף התפתחותי ארוך והטרוגני לתאריך יום הולדת.

הספר הזה נבנה כדי לעמוד מול הדחיסות האלה. הטענה המדעית המרכזית שלו אינה שקנאביס הוא רע באופן ייחודי או מיטיב באופן ייחודי. הטענה היא שקנאביס אינו חשיפה אחת, ושמשלול ההשפעה נוצר מן המפגש בין הרכב המוצר, המנה שהגיעה לגוף, דרך המתן, תדירות, תזמון התפתחותי, למידה קודמת, גנטיקה, פגיעות נפשית, שינה, דחק, חומרים אחרים והסביבה. מוצרים מודרניים עתירי THC הפכו את המילה קנאביס לפחות אינפורמטיבית משהייתה. תרופה פומית דלת THC ועשירית CBD, הניתנת במעקב רפואי, ורכז עתיר THC שבו משתמש שוב ושוב נער בן שש-עשרה שלא ישן היטב — אינם שתי גרסאות של אותו אירוע מדעי.

המשמעות האנושית חשובה לצד הפרמקולוגיה. אנשים משתמשים בקנאביס לשם הנאה, סקרנות, מוזיקה, טקס, תיאבון, שייכות חברתית, כאב, פאניקה, נדודי שינה, טראומה, בדידות או הקלה מחיים פנימיים רועשים מדי. יש מי שמשתמשים מדי פעם בלי תוצאה חמורה. יש מי שמוצאים תרופה. יש מי שחווים פחד או פסיכוזה לאחר חשיפה אחת. יש מי שמארגנים בהדרגה את הערבים, הקשרים ותחושת העצמי סביב חומר שבתחילה רק הקל על החיים. הבנת המנגנון צריכה להרחיב את החמלה. אסור לה להפוך אדם לתרשים של קולטנים.

הדגש כאן מכוון לנזקים, לפגיעות התפתחותיות, להתמכרות ולסיכון פסיכיאטרי, מפני שהשפה של „טבעי”, „וולנס” או לגליזציה ממעיטה בהם לעיתים קרובות. לצד זאת מופיע פרק טיפולי קפדני, משום שהכחשת תועלות אמיתיות אינה מדעית יותר מהכחשת נזקים. קנבידיול תרופתי הוא טיפול יעיל נגד פרכוסים בתסמונות מסוימות. לתכשירים מתוקננים מסוימים המכילים THC יש ראיות צנועות לבחילות הקשורות לכימותרפיה, לספסטיות בטרשת נפוצה ולכמה מצבי כאב כרוני. העובדות האלה אינן תעודת הכשר לכל קנבינואיד, מוצר קמעונאי, דרך מתן או הבטחה שיווקית.

זהו חומר חינוכי, לא יעוץ רפואי אישי. בלבול חמור, כאב בחזה, אובדן הכרה, הקאות מתמשכות, כוונה אובדנית או תסמינים פסיכוטיים מחייבים הערכה מקצועית דחופה. היריון, הנקה, נטילת תרופות מרשם, מחלת לב או חשש מתלות מצריכים טיפול קליני מותאם לאדם — לא כלל אינטרנטי כללי.

השאלה האינטלקטואלית

מה קורה כאשר אות כימי חיצוני נכנס למערכת ויסות שתפקידה הרגיל הוא לכוון סינפסות, תיאבון, דחק, כאב, זיכרון, תגמול והתפתחות — ומה קובע אם המסלול שיתפתח יהיה הנאה חולפת, הקלה טיפולית מועילה, פגיעה בתפקוד, תלות או ערעור פסיכיאטרי?

התשובה המארגנת היא תשובה מותנית. דלתא-9-טטרהידרוקנבינול, THC, יכול לשבש מערכת בקרה אנדוקנבינואידית הפרושה ברחבי הגוף והמוח. השיבוש אינו נוחת במוח ריק. הוא פוגש מערכת חיה, מסתגלת ובעלת היסטוריה. לכן אותה מנה נומינלית עשויה ליצור ריכוזים מוחיים אחרים, ציפיות אחרות, תחושות אחרות, התנהגות אחרת ולמידה אחרת. חזרה משנה את המערכת הקולטת. ההקשר משנה את

מה שנלמד. השלב ההתפתחותי משנה אילו תפקודים נמצאים עדיין בעיצוב. הפגיעות משנה את המרחק מסך של מעבר לא יציב.

כאן נכנסת העדשה של Flow Hijacked. היא רואה במוח מערכת מסתגלת, מטא-יציבה ולא-ליניארית, שנעה בין מצבים חולפים ולא אוסף סטטי של חלקים. היא שואלת כיצד חיזוק מעמיק נתיבים מסוימים, כיצד רמזים נעשים בולטים, כיצד הקלה מיידית משנה תחזיות לעתיד, ומדוע הפרעה שמערכת אחת סופגת עלולה לדחוף מערכת אחרת מעבר לסף. זוהי סינתזה מדעית, לא מנגנון ייחודי לקנאביס שכבר התגלה. בכל מקום שבו העדשה מרחיקה מעבר לראיות המבוססות, הטקסט אומר זאת במפורש.

כיצד הספר מדבר ראיות

הביטוי „מבוסס היטב” נשמר לממצאים הנתמכים בראיות ישירות וניתנות לשחזור, כגון פגיעה חריפה בעקבות THC או יעילותו הקלינית של CBD תרופתי בתסמונות אפילפטיות מוגדרות. „נתמך בראיות מתכנסות” פירושו שכמה מערכי מחקר מצביעים לאותו כיוון. „תרומה סיבתית מסתברת” פירושה שסדר זמנים, מנה-תגובה, ניסוי, מנגנון וטריאנגולציה תומכים יחד בסיבתיות, אך מותרים אי-ודאות באשר לגודל ההשפעה ולייחוס במקרה היחיד. „קשור ל-” פירושו קשר — לא יותר. „סביר מבחינה מנגנונית” מסמן גשר מן הביולוגיה המולקולרית או המחקר הקדם-קליני שטרם הוכח כמסלול הקליני בבני אדם. „קדם-קליני” אומר שהתאים או בעלי החיים, ולא מטופלים אנושיים, נושאים את עיקר המשקל הראייתי. „סינתזה של Flow Hijacked” ו„השערה חדשה” מסומנות במפורש.

שום התאמה סטטיסטית במחקר תצפיתי אינה מעלימה ערבוב שלא נמדד. טבק, אלכוהול, ממריצים וחומרים אחרים; מצוקה בילדות; פגיעות פסיכיאטריות משפחתיות; תנאים חברתיים-כלכליים; התרחקות ממסגרות לימוד; נטייה לנטילת סיכונים; פגיעה בשינה; תסמינים שקדמו לשימוש; וסיבתיות הפוכה — כולם חוזרים לאורך הספר מפני שהם באמת חשובים. עם זאת, אי-ודאות אינה משמשת חומר הרדמה. ספרות מחקר יכולה להישאר לא מושלמת ובכל זאת להיות חזקה מספיק כדי להצדיק זהירות.

קנאביס הוא וקטור חשיפה

משתנה בינארי של כן או לא מוחק את הממדים שסביר ביותר שישנו את התוצאה.



מסגרת מושגית. הממדים פועלים יחד; שום רכיב לבדו אינו קובע תוצאה של אדם.

תרשים 1. קנאביס כווקטור חשיפה ולא כמשתנה בינארי. הרכב המוצר, המנה שהגיעה לגוף, דרך המתן, תדירות, תזמון, פגיעות האדם וההקשר מגדירים יחד את האירוע. אותה תווית — „שימוש בקנאביס” — יכולה להסתיר הבדלים של סדרי גודל בחשיפה.

חלק א – מהו קנאביס למעשה

1. מצמח פורח למשפחה של חשיפות

הצמח ממשי; הקטגוריות הן משא ומתן אנושי

Cannabis הוא סוג של צמחים פורחים ממשפחת הקנאביים (Cannabaceae). על הטקסונומיה שלו מתווכחים זה מאות שנים: האם מדובר במין אחד ורבי־שונות, *Cannabis sativa*, או בכמה מינים ותת־מינים, ובהם *sativa*, *indica* ולעיתים *ruderalis*. הוויכוח אינו בוטני בלבד. בני אדם העבירו, בררו, הכלאו וריבו קנאביס בשיבוט לשם סיבים, זרעים, שרף, רפואה ושיכרון. הכלאות מסחריות מודרניות יצרו ערבוב גנטי נרחב. שם על מדף עשוי לנבוע מסיפור על שושלת, מתווית של מטפח, מאסוציאציה חושית או מהחלטה שיווקית. הוא איננו רצף גנומי.

לרוב הקנאביס דו־ביתי – פרחים זכריים ונקביים גדלים על פרטים שונים – אף שקיימות גם צורות חד־ביתיות ושיטות גידול יכולות לשנות את הביטוי. בגידול למטרות סם מעדיפים תפרחות נקביות שלא הופרו, מפני שטריכומות בלוטיות על החפים וברקמות סמוכות צוברות שרף עשיר בקנבינואידים ובחומרים נדיפים. לכן פרח בחנות אינו עלה יבש וחסר פעילות. בדרך כלל מדובר בתפרחת מיובשת ונושאת שרף, שהרכבה הכימי עוצב בידי הגנוטיפ, תנאי הגידול, מועד הקציר, היישון, האחסון והעיבוד.

טקסונומיה של צמחים עונה על שאלות של מוצא ומבנה. טקסונומיה קלינית של חשיפה שואלת שאלות אחרות: אילו קנבינואידים נמצאים? באילו ריכוזים? באיזו צורה כימית? כמה מגיע למחזור הדם ולמוח? לאורך איזה פרק זמן? אילו חומרים נוספים ניתנים יחד? מערכות הסיווג האלה אינן ניתנות להחלפה זו בזו.

מדוע „אינדיקה” ו„סאטיבה” נכשלות כהוראות מינון

תרבות הקנאביס הקמעונאית נוהגת לקשור *sativa* לעוררות וליצירתיות, *indica* להרגעה ול„תחושות גוף”, ו־*hybrid* לתערובת צפויה. החלוקה הזאת עשויה להרגיש משכנעת מפני שציפייה, בחירת מוצר, ארומה, מנה וסביבה חברתית אכן משפיעות על החוויה. אלא שסקרים כימיים וגנטיים מוצאים שוב ושוב ששמות מסחריים ותוויות אינדיקה-סאטיבה אינם מחלקים מוצרים באופן אמין לקבוצות ביולוגיות יציבות. דגימות שנמכרות באותו שם יכולות להיות שונות במידה משמעותית; דגימות בשמות שונים יכולות לחפוף. שונות בגנים של *terpene synthase* מסבירה חלק ממגוון הריחות, אך התווית עדיין אינה מוסרת את מנת ה־THC שהגיעה לגוף ואינה מנבאת מצב נפשי מסוים (Watts et al., 2021; Smith et al., 2022).

אין פירוש הדבר שכל המוצרים דומים. פירוש הדבר שהתוויות המקובלות הן מדדים עקיפים ברזולוציה נמוכה. כמובר – זן שאופיין כימית – מועיל יותר כאשר הוא מדווח לפחות על THC, על CBD ועל המרכיבים המרכזיים. גם אז, תעודת אנליזה אינה גורל. שני אנשים יכולים לשאוף את אותו חומר מאומת ולחוות דברים שונים; אותו אדם יכול להגיב אחרת אחר צוהריים שקט ואחרי שני לילות של שינה גרועה.

התיקון המועיל אינו טקסונומיה קשיחה חדשה אלא היררכיה של שאלות. תחילה שואלים אילו קנבינואידים עיקריים נמצאים ובאילו ריכוזים. אחר כך שואלים על הכמות ועל דרך המתן; על התדירות, הגיל, הסבילות ושימוש מקביל; ולבסוף – מי האדם ובאיזה מצב הוא נמצא. „אינדיקה או סאטיבה?” מגיעה הרבה אחר כך, אם היא בכלל שייכת לשיחה.

פרח, חשיש, שרף, שמנים ורכיבים

פרח מיובש הוא חומר צמחי שבדרך כלל נטחן ונשרף או מחומם במאדה. חשיש הוא תכשיר מרוכז של בלוטות שרף שנאספו בהפרדה מכנית או בדרך אחרת, ובאופן מסורתי נדחסו למוצק. שמן חשיש הוא מיצוי שבו קנבינואידים ומרכיבים מסיסי־שומן אחרים רוכזו בשמן או בשרף צמיג. רכזים מודרניים כוללים מוצרים

המכונים live resin ו־ wax, shatter, budder, rosin, distillate. השמות מתארים בחלקם מרקם או היסטוריית ייצור; הם אינם מבטיחים פרופיל פרמקולוגי יציב.

מיצוי יכול לשנות הרבה יותר מן הריכוז. תזקיק עשוי להכיל THC ברמה גבוהה מאוד ופרופיל נדיפים צר יותר. מיצוי „ספקטרום מלא” עשוי לשמר יותר חומרים, אך למונח אין משמעות קלינית מוסכמת. „ללא ממס” אינו „ללא סיכון”. כמות קטנה של רכוז יכולה לשאת מנה גדולה של THC, לאפשר מתן מהיר ולהחליש את הרמזים החושיים שבעבר הציבו תקרה מעשית למנה. ההבחנה המדעית אינה געגוע לקנאביס של פעם. היא עוסקת בגאומטריה של החשיפה: ריכוז, גודל מנת־הדחף, קצב הגעה וחזרה.

במוצר אכיל הקנבינואידים נמצאים במזון, משקה, כמוסה, לכסנית או ממתק. דרך המתן משנה את האירוע. THC שנבלע חייב לעבור במערכת העיכול ובכבד לפני שיגיע למחזור הדם, ולכן הספיגה מאוחרת ומשתנה ונוצר יותר 11-הידרוקסי-THC. מי שמצפה לתחילת השפעה הדומה לשאיפה עלול להסיק בטעות שלא קרה דבר בעוד המנה עדיין נספגת. צורות מושכות ואחסון לקוי יוצרים גם סיכון להרעלה בילדים. אלה סיכונים פרמקוקינטיים וסיכוני עיצוב מוצר — לא עובדות מוסריות על האדם שקנה אותו (NASEM, 2024).

אפשר לבלוע שמנים, להחזיק אותם בפה או לקבל אותם כתכשירים מדודים לרירית הפה. שימוש צרכני המכונה „תת־לשוני” משלב לעיתים קרובות ספיגה דרך הרירית וספיגה לאחר בליעה; זמן המגע והפורמולציה משנים. תכשירים למריחה נועדו להשפעה מקומית, ואילו התווית „טרנסדרמלי” מרמזת על הגעה מערכתית שמוצרים רבים לא הוכיחו. תכשירים תרופתיים כוללים תמיסה פומית של קנבידיול מטוהר, אנלוגים סינתטיים או צמחיים של THC כגון dronabinol, את הקנבינואיד הסינתטי nabilone, ותרסיס סטנדרטי לרירית הפה ביחס THC:CBD של בערך 1:1, כגון nabiximols. כל אחד מהם הוא התערבות אחרת.

קנאביס אינו תרופה אחת

לקרוא לקנאביס „תרופה אחת” דומה לקריאה למדף של בית מרקחת „טיפול אחד” — אף שהשוואה אינה מושלמת, מפני שמרכיבי הקנאביס מגיעים יחד במטריות משתנות. רישום חשיפה שימושי מבחינה מדעית חייב לכלול לפחות את סוג המוצר, דרך המתן, אומדן מנת THC ומנת CBD, התדירות, הזמן מאז השימוש, משך דפוס השימוש, גיל ההתחלה ושימוש מקביל בטבק, אלכוהול או חומרים אחרים. עוצמה לבדה אינה מנה. תווית של 80% THC מספרת מהו החלק היחסי במסה, לא כמה ניתן, נשאף, נספג או הגיע למוח. תדירות לבדה אינה חשיפה מצטברת. אין לאחד „השתמש אי־פעם” ו„שימוש יומי בקנאביס עתיר THC” בלי סיבה אנליטית משכנעת.

אפשר לייצג את החשיפה כווקטור:

$(THC, CBD) = x$, מרכיבים אחרים, מנה, דרך, קצב, תדירות, משך, זמן התפתחות, חשיפות מקבילות, הקשר).

שתי תצפיות שמקבלות שתיהן את הערך „1” במשתנה בינארי של קנאביס עשויות להיות רחוקות זו מזו במרחב המצבים הזה. חלק גדול מן הסתירות לכאורה במחקר מתחיל באובדן המידע הזה.

המוצר החברתי

מוצר קנאביס הוא גם אובייקט חברתי. האריזה יכולה לרמוז על רפואה, מלאכת יד, מרד, יוקרה, וולנס או ממתק. לגליזציה עשויה לשפר בדיקות ולהסיר ענישה פלילית, ובה בעת לאפשר מסחור, חדשנות מוצר ונרמול. איסור בשוק לא חוקי עלול להוסיף מזהמים ואלימות ולהפוך את הרכב המוצר לבלתי ידוע. האמיתות האלה יכולות להתקיים יחד. בריאות הציבור צריכה להפריד בין הפרמקולוגיה של הקנבינואידים לבין השפעות האסדרה, השיווק, האכיפה, אי־השוויון והנגישות לטיפול (NASEM, 2024).

ההפרדה מגינה גם מפני סטיגמה. סכנה נשימתית משרפה אינה טיעון על הדין הפלילי. אזהרה מפסיכזה אינה שיפוט אופי. תועלת מתרופה מתוקנת אינה תמיכה בענף קמעונאי. המדע מתבהר כאשר שאלה אחת אינה נאלצת לענות בשם כל האחרות.

2. כימיה של אותות, קודמנים ואיידאות

מהיכן מגיעים הקנבינואידים

הצמח אינו מסנתז בעיקר THC ו-CBD ניטרליים בצורות המוכרות מתוויות מוצרים. הוא מסנתז קודמנים חומציים. מסלול ביוסינתטי משותף יוצר חומצה קנביגרונית, CBGA, שאנזימים יכולים להסיט אל חומצה טטרהידרוקנבינונית, THCA; חומצה קנבידיונית, CBDA; וחומצה קנביכרומנית, CBCA. השונות הגנטיות באזורי הגנים המקודדים לאנזימי הסינתזה משפיעה מאוד על הענף הדומיננטי. אחר כך הסביבה והעיבוד משנים את הפרופיל הנמדד.

THCA אינה רק „THC בלתי פעיל”. יש לה פרמקולוגיה משלה, שעדיין אינה מאופיינת היטב, וראיות אנושיות מוגבלות. עם זאת, ברמות חשיפה מקובלות היא משכרת הרבה פחות, מפני שאינה מייצרת בקלות אותה השפעה מרכזית דרך CB1. חום מסיר קבוצת קרבוקסיל כפחמן דו-חמצני — תגובה הנקראת דקרבוקסילציה:



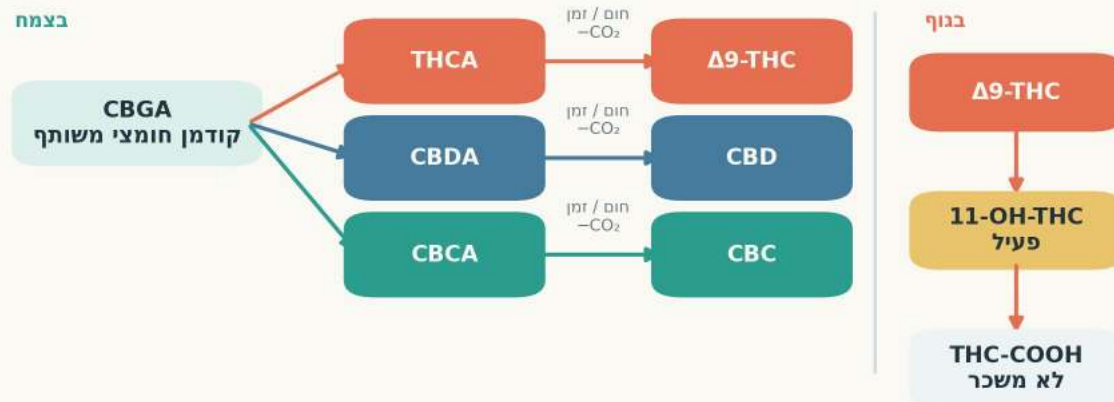
גם זמן ואחסון מגיעים שינוי. חמצון ופירוק נוספים יכולים להפוך THC לכיוון קנבינול, CBN. CBN הוא קנבינול, לא קנבידיול. הברה חסרה אחת עלולה להפוך מולקולה אחת לאחרת.

הנוסחאות אינן חושפות את הפרמקולוגיה. ל-THC ול-CBD אותה נוסחה מולקולרית, $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$, אך מבנה שונה. ההבדל משנה קישור לקולטנים, קונפורמציה, מטבוליזם והשפעה התנהגותית. דמיון מולקולרי אינו שקילות תפקודית.

לכימיה של קנאביס יש שתי מפות שונות

ביוסינתזה בצמח אינה מטבוליזם באדם.

בצמח



נכחות אנליטית אינה מוכיחה השפעה קלינית; לצורות חומציות, ניטרליות ומטבוליות בסיסי ראיות שונות.

תרשים 2. מפת הכימיה של הקנאביס. *CBGA* מסתעף לקנבינואידים חומציים; חום מקדם דקרבוקסילציה; *THC* עובר חמצון בכבד ל-*11-OH-THC* פעיל ולאחר מכן ל-*THC-COOH* שאינו משכר ברובו. התרשים מפריד בין ביוסינתזה בצמח למטבוליזם באדם.

Δ9-THC: החומר המשכר העיקרי

Δ9-THC הוא הפיטוקנבינואיד המשכר הדומיננטי ברוב מוצרי הקנאביס המודרניים המיועדים לשימוש כסם. הוא אגוניסט חלקי בקולטני CB1 ו-CB2. „חלקי” אינו „זניח”. ההשפעה תלויה ביעילות הליגנד, בצפיפות הקולטנים ובעתודת הקולטנים, בסוג התא, בטון האנדוגני ובמיקום ברשת. CB1 הוא מן הקולטנים הנפוצים ביותר במוח. *THC* חיצוני מגיע גם בדפוס מרחבי וזמני שונה מן האותות האנדוקנבינואידיים הקצרים והמקומיים שהוא מחקה.

השפעות חריפות יכולות לכלול אופוריה, שינוי בתפיסת הזמן, העצמת הבולטות החושית, רגיעה, צחוק, תיאבון ושינוי בכאב. אותה פרמקולוגיה יכולה לפגוע בלמידה חדשה, בזיכרון עבודה, בקשב מפוצל, בזמן תגובה ובתיאום; להגביר חרדה; או ליצור חוויות פרנואידיות ודמויות פסיכוזות. ככלל, מנה גבוהה יותר שהגיעה לגוף מגדילה את ההסתברות ואת העוצמה של תופעות חריפות שליליות, אך הסבילות, דרך המתן והפגיעות משנות את העקומה (Broyd et al., 2016; Hindley et al., 2020).

בכבד *THC* עובר חמצון בעיקר במסלולי CYP2C9 ו-CYP3A4. 11-הידרוקסי-*THC* נשאר פסיכואקטיבי ויכול לחצות את מחסום הדם-מוח. חמצון נוסף יוצר 11-נור-9-קרבוקסי-*THC*, המכונה בדרך כלל *THC-COOH*. מטבוליט זה אינו משכר, אך חשוב בבדיקות. מטבוליטים מצומדים מופרשים בשתן ובצואה. מפני ש-*THC* מסיס בשומן ומתחלק מחדש בין רקמות, הפינוי הסופי וחלון הזיהוי מורכבים. בדיקת מטבוליט חיובית מעידה על חשיפה; היא אינה מד ישיר לפגיעה תפקודית עכשווית.

CBD: שונה, לא היפוכו של THC

קנבידיול מתואר לעיתים כ„לא פסיכואקטיבי”, אך לא משכר הוא ניסוח מדויק יותר. במנות מספיקות CBD יכול לשנות ערנות, ליצור אינטראקציות עם תרופות, להשפיע על אנזימי כבד ולשנות מצבים סובייקטיביים או פיזיולוגיים בלי ליצור את השיכרון האופייני ל-*THC*. הזיקה שלו לאתרים האורתוסטריים של CB1 ושל

CB2 נמוכה. בין הפעולות שהוצעו: מודולציה אלוסטרית שלילית של CB1 בחלק מן המערכות; שינוי הטון האנדוקנבינואיד; השפעות על תעלות TRP, על GPR55, על איתות הקשור ל-PPAR, על הובלת אדנוזין ועל מנגנונים סרטונוגניים. הרלוונטיות של כל מסלול תלויה בריכוז, ברקמה ובתוצאה; שום מנגנון יחיד עדיין אינו רשאי להסביר את כלל הטענות על CBD (Martinez Naya et al., 2024).

הראיות הקליניות החזקות ביותר אינן למוצרי וולנס במינון נמוך. הן לתמיסה פומית מטהרת ומתוקנת, הניתנת במינון תרופתי לפי משקל, לטיפול בפרוסים הקשורים לתסמונת דרווה, לתסמונת לנוקס-גסטו ול-tuberous sclerosis complex. הניסויים האלה גם מראים מדוע „CBD אינו מזיק” היא אמירה שגויה: ישנוניות, שלשול, שינוי בתיאבון, אינטראקציות בעלות חשיבות קלינית ועלייה באנזימים המעידים על פגיעה בכבד מופיעים, במיוחד עם תרופות מסוימות נגד פרוסטים (Devinsky et al., 2017; Devinsky et al., 2018; Thiele et al., 2021; FDA, 2023).

CBD עשוי לשנות חלק מהשפעות THC בתנאים מסוימים, אך אין בסיס לאמירה „CBD מבטל THC”. לתזמון יש משמעות: טיפול מקדים במנה פומית גדולה שונה משאיפה משותפת של CBD ושל THC. גם היחס חשוב, משום שהעלאת CBD תוך שמירה על כמות צמח קבועה עשויה פשוט להפחית את מנת ה-THC. מחקרים אקראיים מן השנים האחרונות לא מצאו הגנה כללית ואמינה מפני פגיעה קוגניטיבית, תסמינים פסיכוטיים או פגיעה בנהיגה בעקבות THC; בכמה מדדים לא היה שינוי, ובאחרים אף נראתה החמרה (Lawn et al., 2023; McCartney et al., 2022; Chesney et al., 2025). מחקרים מוקדמים וקטנים יותר דיווחו על אותות מגינים. המסקנה הכנה היא מותנית ולא סגורה, לא סיפור של ניגודים: CBD ו-THC הן מולקולות שונות, ו-CBD אינו תרופת נגד.

קנבינואידים משניים: המרחק בין מה שאפשר למדוד לבין מה שיש לו משמעות

קנביגורל, CBG, הוא המקביל הניטרלי של CBGA ומקיים אינטראקציות עם כמה מטרות במערכות ניסוי. קנביכרומן, CBC, אינו משכר במובן הרגיל ויש לו אותות קדם-קליניים נוגדי דלקת ומשככי כאב. טטרהידרוקנביורין, THCV, עשוי לפעול על קולטני קנבינואידים באופן תלוי מנה והקשר. קנבידיוורין, CBDV, נחקר בהתוויה נוגדת פרוסטים ובהתוויות נירווה-התפתחותיות, אך אין לו תפקיד קליני כללי מבוסס. CBN הוא קנבינואיד הקשור לפירוק ובעל פעילות חלשה ב-CB1; שיווקו כחומר מרדים מוכח מקדים את הראיות המבוקרות. קנבינואידים נוספים — ובהם מולקולות חומציות, מולקולות בעלות שרשרת propyl ותרבות חצי-סינתטיות שהגיעו לאחרונה לשוק — מרחיבים את הקטלוג הכימי מהר יותר מכפי שהפרמקולוגיה האנושית יכולה להעריך אותם (Stone et al., 2020; Walsh et al., 2021; Basavarajappa et al., 2024).

זוהי מלכודת אפיסטמית חוזרת. כימיה אנליטית יכולה להוכיח שמולקולה קיימת. מבחן קולטן יכול להראות פעילות בריכוז מסוים. ניסוי בבעל חיים יכול לתמוך באפשרות מנגנונית. אף אחד מהם לבדו אינו קובע מנה בטוחה, התוויה טיפולית או השפעה צפויה בתערובת קמעונאית. „פעיל ביולוגית” אינו מילה נרדפת ל„מועיל”. הוא סיבה לחקור.

טרפנים וטרפנואידים

טרפנים מרכיבים את הארכיטקטורה הנדיפה של ריח הקנאביס: myrcene, limonene, α -pinene, β -caryophyllene, linalool, terpinolene ורבים אחרים יכולים להופיע ביחסים משתנים. טרפנים שעברו חמצון או שינוי אחר מכונים לעיתים terpenoids, אף שהשימוש במונחים אינו עקבי. ל- β -caryophyllene עניין מנגנוני מיוחד, מפני שבמערכות ניסוי הוא יכול לפעול על CB2. ל- α -pinene, ל-limonene ול-linalool יש פרמקולוגיה גם מחוץ לקנאביס. אבל העובדה שלחומר מבודד יש השפעה אינה מוכיחה שהריכוז שלו במוצר משנה שיכרון מ-THC באופן בעל משמעות קלינית.

הרכיבים הנדיפים משתנים גם בייבוש, באחסון ובחימום. שרפה ואידוי בטמפרטורה גבוהה יוצרים תוצרי פירוק שלא היו בפרח. לכן תווית המבוססת על דגימת מעבדה לפני השימוש אינה תיאור מלא של הכימיה שנשאפה. הכימיה הנכנסת לריאה היא גלגול של הכימיה שהייתה בצנצנת.

פלבנואידים והזנב הארוך

קנאביס מכיל פלבנואידים, פיגמנטים, חומצות שומן, סטרולים, שעוות ותרכובות רבות אחרות. Cannflavins עוררו עניין קדם-קליני. נוכחותם מעניינת מבחינה כימית, אך החשיפה והפרמקולוגיה בבני אדם עדיין אינן מאופיינות די הצורך. עמדה מדעית בוגרת אינה מבטלת ואינה חוגגת. היא מגדירה איזודאות בנויה: ייתכן שהזהות ידועה; ייתכן שהריכוז נמדד; פעילות במטרה ביולוגית עשויה להיות אפשרית; השפעה קלינית משמעותית עדיין לא הוכחה.

„אפקט הפמליה”: אינטראקציה אינה בהכרח סינרגיה

ל„אפקט הפמליה” יש לפחות ארבע משמעויות שונות. ייתכן שהכוונה היא ששני מרכיבים משפיעים זה על הפרמקוקינטיקה של זה. ייתכן שאחד משנה את פעולת האחר בקולטן. ייתכן שתערובת מועילה יותר או מזיקה פחות ממנה תואמת של המרכיב העיקרי. ולעיתים זהו סיפור מסחרי שלפיו מוצר מן הצמח השלם הוא מטבעו „חכם” יותר ממולקולה מבודדת. אלה השערות שונות.

אינטראקציות אכן קיימות. THC ו-CBD יכולים לשנות זה את המטבוליזם של זה בתנאים מסוימים. מרכיבים משניים יכולים להיקשר למטרות רלוונטיות. ריח משנה ציפיה, וציפיה משנה חוויה. אבל כדי להוכיח סינרגיה חזקה דרוש משווה מתאים: מנת THC תואמת, אותה דרך מתן, סמיות, תוצאות מתוקפות ומספר משתתפים מספיק להערכת אינטראקציה. חלק גדול מן הספרות חסר תנאים אלה. סקירות ביקורתיות מסיקות שצירופים מסוימים ראויים למחקר, אך „אפקט פמליה” קליני, כללי וצפוי עדיין לא הוכח (Ferber et al., 2020; Christensen et al., 2023; André et al., 2024).

אפשר לנסח את הטענה פורמלית. אם השפעתה של תערובת הכוללת A ו-B היא $E(A,B)$, לא די בכך ש- $E(A,B) > E(A)$ כדי להוכיח סינרגיה. ייתכן שהתכשיר המכיל B מספק מנה אחרת או משנה ספיגה. מבחן אינטראקציה ראוי שואל אם:

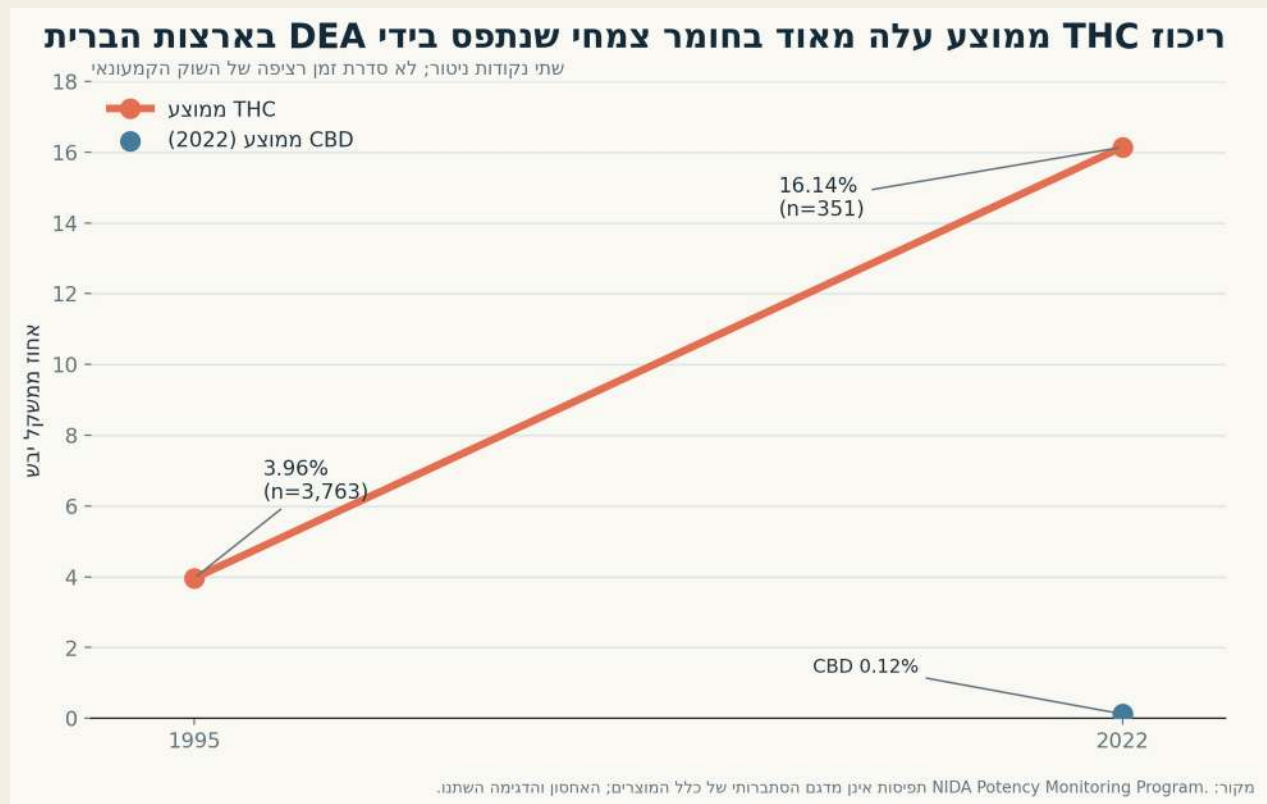
$$E(A,B) - E(0,0) > [E(A,0) - E(0,0)] + [E(0,B) - E(0,0)]$$

בסולם השפעה שנקבע מראש, או משתמש במודל אינטראקציה אחר ומנומק. הסולם משנה. צירוף עשוי להיראות סינרגטי בסולם חיבורי ולא בסולם כופלי. המשוואה מועילה מפני שהיא חושפת את מה שהשפה השיווקית משמיטה בדרך כלל: את התרחיש הנגדי.

3. עוצמה, מנה ועיצובו מחדש של המוצר

ניסוי ברמת השוק

קנאביס השתנה באמצעות ברירה מכוונת, שיטות גידול משופרות, מיצוי ומסחור. בתוכנית הפדרלית לניטור עוצמת קנאביס בארצות הברית, ריכוז ה-THC הממוצע בדגימות צמח שנתפסו עלה מ-3.96% בשנת 1995 ל-16.14% בשנת 2022, בעוד ריכוז ה-CBD הממוצע בדגימות 2022 היה 0.12%. גם מספר הדגימות ירד מ-3,763 ל-351, ותפיסות אכיפה אינן מדגם הסתברותי של כל מה שאנשים צרכו. ובכל זאת המגמה גדולה ועולה בקנה אחד עם מערכות ניטור אחרות: משתמשים כיום יכולים להשיג פרח המכיל THC בשיעור של העשרה המאוחרת או מעל 20%, ורכזים שמכילים לעיתים קרובות יותר מ-60% THC (NIDA, 2024; Lake et al., 2025).



תרשים 3. ריכוזי THC ו-CBD ממוצעים בחומר צמחי שנתפס בידי DEA בארצות הברית, 1995-2022. התרשים מציג ממוצעי ניטור, לא את עוצמתו של כל מוצר קמעונאי או לא חוקי. מקור: NIDA Potency Monitoring Program.

השוואה היסטורית מחייבת זהירות. דגימות ישנות יכולות לאבד THC באחסון. שיטות הגידול והדגימה משתנות בין תקופות. משתמשים עשויים להתאים את עצמם ולצרוך פחות ממוצר חזק יותר. סיגריית קנאביס אינה יחידה תקנית, ומסתרכזת אינה ניתנת להשוואה ישירה למסתפרח. אבל התאמת המנה אינה שלמה, בייחוד במנת דחף מהירה או במוצר אכיל שהשפעתו מאוחרת. ריכוז גבוה מגדיל את המנה האפשרית ומצמצם את שולי הטעות.

עוצמה אינה מנה – אבל היא מעצבת את המנה

ריכוז עונה על השאלה „כמה THC יש ביחידת מסה או נפח?“. מנה עונה „כמה THC ניתן?“. מנה נספגת היא הכמות שחצתה למחזור הדם. חשיפה מוחית מוסיפה את החלוקה בזמן. מנה תפקודית היא ההפרעה שנוצרה בקוגניציה או בהתנהגות של האדם המסוים. אלה יכולים להתרחק זה מזה.

אם מוצר מכיל חלק מסה p של THC ונעשה שימוש בכמות m , תכולת ה-THC הנומינלית היא:

$$D_n = p \times m.$$

אפשר לייצג את המנה הנספגת כ- $D_a = F \times D_n$, כאשר F הוא הזמינות הביולוגית. אבל F אינו קבוע של האדם: הוא משתנה עם דרך המתן, המכשיר, דפוס השאיפה, הפורמולציה, המזון ומטבוליזם המעבר הראשון. לכן חישוב מסודר מתווית יכול ליצור דיוק מדומה.

את הקשר בין מנה להשפעה נהוג לקרב באמצעות פונקציית Hill:

$$E(D) = E_0 + E_{\max} \cdot D^h / (EC_{50}^h + D^h).$$

המודל מדגים שתי נקודות חשובות. התגובה יכולה לעלות בחדות סביב סף ולא בקו ישר. ולשני אנשים יכולים להיות EC_{50} , $Emax$ או שיפוע h שונים. זוהי משוואת הוראה, לא כלי אישי מאומת לקביעת מנה.

מדוע עוצמה גבוהה חשובה קלינית

עוצמה גבוהה יכולה להגדיל חרדה חריפה, חוסר ארגון, פגיעה בזיכרון והשפעות דמויות-פסיכოזה, מפני שהיא מאפשרת מנת THC גדולה או מהירה יותר. שימוש חוזר במוצרים עתירי THC קשור בעקביות המרבית להפרעת שימוש בקנאביס ולתוצאות הקשורות לפסיכוזה. במחקר הרב-מרכזי EU-GEI, שימוש יומי בקנאביס עתיר THC היה קשור ליחס סיכויים גבוה במידה ניכרת לאפיזודה פסיכוטית ראשונה לעומת אי-שימוש; סקירות שיטתיות מאוחרות יותר מוצאות שהאות הברור ביותר לנזק מעוצמה גבוהה הוא בפסיכוזה ובהפרעת שימוש בקנאביס, ואילו הראיות לגבי דיכאון או חרדה עקביות פחות (Di Forti et al., 2019; Petrilli et al., 2022; Lake et al., 2025; Rittiphairoj et al., 2025).

קשר סטטיסטי אינו מבחן סיבתיות. מי שבחרים מוצר חזק יותר עשויים להיות שונים בסבילות קודמת, בתסמינים, בנטילת סיכונים, בהקשר החברתי ובשימוש המצטבר. לעיתים מסיקים עוצמה מקטגוריה בשוק המקומי במקום למדוד את המוצר שנצרך. למרות זאת, ההתכנסות של מנה-תגובה חריפה, פרמקולוגיית קולטנים, מדרגי תדירות ונתוני תצפית על עוצמה גבוהה אינה מאפשרת להתייחס לריכוז כאל פרט לא רלוונטי.

רכזים משנים גם התנהגות. מוצר קטן יכול לשמש בדיסקרטיות ושוב ושוב. הגעה מהירה יכולה לחזק את הקשר הזמני בין פעולה לתגמול. סבילות עלולה לגרום למנה להרגיש רגילה בעוד הפגיעה עדיין חשובה במשימות מורכבות. הפסקת חשיפה חוזרת יכולה לחשוף תסמיני גמילה ברורים יותר. אלה מסלולים סבירים, אך המחקר האורכי הספציפי למוצרים עדיין מפגר אחרי השוק.

היחס מספק מידע, לא חסינות

יחס THC:CBD עשוי להועיל, במיוחד לצד הריכוזים המוחלטים. מוצר 1:1 המכיל 2.5 מיליגרם מכל חומר אינו שקול למוצר המכיל 50 מיליגרם מכל אחד. יחס גבוה עשוי להעיד שיש מעט CBD ביחס ל-THC, אבל אינו מספר כמה THC נלקח. יחס נמוך יכול לנבוע מ-CBD גבוה, מ-THC נמוך או משניהם.

תכולת CBD עשויה לסמן רמת THC נמוכה יותר במוצרים בוטניים מסוימים ואולי לשנות השפעות נבחרות בתנאים מסוימים. היא אינה מנטרלת THC גבוה. המסקנה הבטוחה יותר ממוצר דל THC היא בדרך כלל שהוא חושף לפחות THC — לא שמרכיב אחר יוצר מגן פרמקולוגי.

אי-ודאות במוצר היא חלק מן החשיפה

סימון שגוי של קנבינואידים ומזהמים מוסיפים שכבה שנייה של אי-ודאות. חומרי הדברה יכולים להתרכז בתהליך המיצוי. קנאביס יכול לצבור מתכות מן האדמה או מן הציד. זיהום מיקרוביאלי חשוב במיוחד לאנשים שמערכת החיסון שלהם מוחלשת. ממסים שנותרו במוצר משקפים את הייצור, לא את הפרמקולוגיה של הקנבינואידים. מוצרים לא מפוקחים עשויים להכיל THC שלא הוצהר, קנבינואידים חצי-סינתטיים או אגוניסטים סינתטיים לקולטני קנבינואידים. לכל כשל דרושה שפת סיבתיות משלו (Dryburgh et al., 2018; Jameson et al., 2022; Gidal et al., 2024).

לכן כדאי להפריד בין שלושה טורי סיכון. סיכון פנימי של הקנבינואיד כולל שיכון מ-THC, פגיעה תפקודית, תלות והשפעות פסיכיאטריות. סיכון דרך המתן כולל תוצרי שרפה ופגיעה משאפה. סיכון ייצור ואסדרה כולל זיהום, סימון שגוי, אריזה מושכת, גדלי מנה לא עקביים ותערובות לא ידועות. מדיניות יכולה להפחית טור אחד ובה בעת להגדיל טור אחר או להשאירו ללא שינוי.

הסינתזה הראשונה

פרק הצמח מסתיים במסקנה צנועה לכאורה שתנהל את שאר הספר: „שימוש בקנאביס” אינו חשיפה מדעית מוגדרת דיה. יחידת המידע המינימלית היא אירוע של מוצר-מנה-דרך-זמן, המתרחש בתוך אדם ובהקשר. כאשר מצרפים תדירות והיסטוריה, האירוע נעשה מסלול. מדעי המוח אינם מתחילים בקטגוריה של מלחמת תרבות, אלא במפגש בין המסלול הזה למערכת האנדוקנבינואידית.

חלק ב – מערכת הוויסות שאליה נכנס הקנאביס

4. המערכת האנדוקנבינואידית: בקרה לפי צורך מקומי

לא „מערכת הקנאביס“

המערכת האנדוקנבינואידית לא התפתחה כדי שצמח יוכל לשכר בני אדם. זוהי ארכיטקטורת איתות עתיקה הפרושה במערכת העצבים, במערכת החיסון, במעי, ברקמות הרבייה, ברקמת השומן, בעצם, בכבד ובאיברים נוספים. מרכיביה משתתפים בתיאבון, בכאב, בהתאוששות מדחק, בתנועה, בזיכרון, בגמישות סינפטית, בוויסות חיסוני ובמאזן אנרגיה. המילה מערכת מועילה, אך עלולה להטעות אם היא מרמזת על מסלול יחיד הנשלט ממרכז אחד. איתות אנדוקנבינואיד הוא פעמים רבות מקומי, קצר-חיים, ייחודי לסוג תא ותלוי בפעילות שהמעגל ביצע זה עתה.

שלושה רכיבים יוצרים את הליבה הקלאסית. קולטני קנבינואידים – ובעיקר CB1 ו-CB2 – מקבלים אותות. ליגנדים אנדוגניים – ובראשם אננדמיד ו-2-ארכידונואילגליצרול, AG-2 – נושאים אותם. אנזימים מסנתזים ומפרקים את הליגנדים. סביב הליבה פועלת רשת רחבה יותר של מתווכי שומן, תעלות יונים, קולטנים גרעיניים, תהליכי הובלה ואנזימי מטבוליזם. לכן גבולות המערכת משתנים לפי השאלה הנשאלת (Di Marzo and Piscitelli, 2015; Lu and Mackie, 2016; Zou and Kumar, 2018).

CB1 הוא מן הקולטנים המצומדים לחלבון G הנפוצים ביותר במוח היונקים. לרוב הוא נמצא בקצוות קדם-סינפטיים. הפעלתו מפחיתה את ההסתברות לשחרור מוליך עצבי באמצעות איתות Gi/o, עיכוב adenylyl cyclase, שינוי תעלות סידן ואשלגן ומסלולי קינאז בהמשך. CB2 בולט בתאי מערכת החיסון, אך מתבטא גם במערכת העצבים, במיוחד באוכלוסיות דמויות-חיסון ובתאי גלייה ובכמה מצבים פתולוגיים. הסיסמה הישנה „CB1 במוח, CB2 בגוף“ היא אפוא קירוב למתחילים, לא מפה.

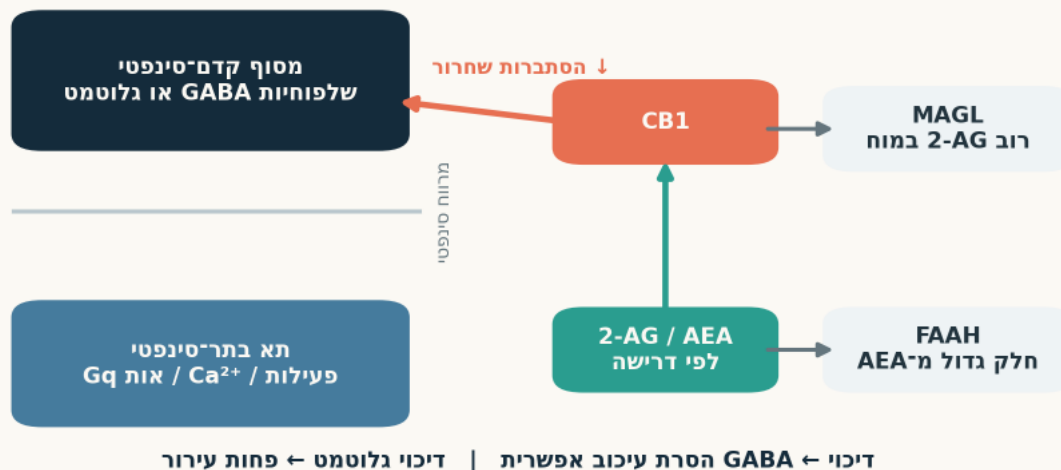
איתות לאחר: הנוירון המקבל מדבר אל העבר

בתרשים הלימודי המקובל, האות נע מנוירון קדם-סינפטי לנוירון בתר-סינפטי. אירועים אנדוקנבינואידים רבים נעים בכיוון ההפוך. פעילות בתר-סינפטית חזקה, דה-פולריזציה של הממברנה או הפעלה של קולטנים מסוימים המצומדים ל-Gq/11 יכולות להעלות סידן תוך-תאי או להפעיל אנזימי איתות שומניים. התא הבתר-סינפטי מסנתז אז אנדוקנבינואיד לפי דרישה. השומן חוצה את המרווח הסינפטי הצר, נקשר ל-CB1 בקצה הקדם-סינפטי ומפחית לזמן קצר את שחרור המוליך העצבי.

זוהי בקרה סינפטית רטרוגרדית: הנוירון המקבל אומר, כביכול, למסוף המשדר להפחית את הפלט. התהליך יכול לדכא שחרור GABA – דיכוי עיכוב המושרה בדה-פולריזציה – או שחרור גלוטמט – דיכוי עירור המושרה בדה-פולריזציה. סימן ההשפעה ברשת תלוי בזהות המסוף המבוקר. דיכוי מסוף GABA מעכב עשוי להסיר עיכוב מן הנוירון הבא ולהעלות את הירי שלו. דיכוי מסוף גלוטמטרגי מעורר עשוי להפחית את הדחף אליו. „CB1 מעכב הולכה עצבית“ הוא משפט סביר ברמה המולקולרית וחסר ברמת המעגל.

איתות אנדוקנבינואידים נע לאחר בסינפסה

משוב מקומי לפי דרישה משנה שחרור קדם-סינפטי של מוליך עצבי.



סימן ההשפעה תלוי במסוף שמבטא CB1. עיכוב שחרור בידי CB1 אינו אומר שכל הרשת פשוט מעוכבת.

תרשים 4. הסינפסה האנדוקנבינואידית. פעילות בתר-סינפסית מניעה סינתזה מקומית לפי דרישה. AG-2 או אננדימיד נעים לאחר אל CB1 קדם-סינפטי ומפחיתים שחרור מוליך עצבי. MAGL מפרק חלק גדול מן ה-2-AG הקדם-סינפטי; FAAH מפרק אננדימיד רב, בעיקר בצד הבתר-סינפטי. זהות המסוף המבוקר קובעת אם המעגל כולו יעורר או יעוכב.

הארכיטקטורה הזאת מתאימה לבקרת הגבר ולהומאוסטזיס. היא יכולה לרסן עירור עודף, לעצב מחדש את תזמון העיכוב, לבחור סינפסות פעילות ולהשתתף בגמישות קצרה וארוכת טווח. אבל „הומאוסטטי” אין פירושו שכל קנבינואיד חיצוני משיב איזון. קיומו של תרמוסטט אינו הופך כל יד המסובבת אותו לתיקון. אנדוקנבינואידים נוצרים במדורים תאיים מסוימים ולפרקי זמן מוגבלים. THC בשאיפה או בבליעה מגיע לקולטנים רבים באזורים רבים ובשעון אחר.

אננדימיד ו-AG-2 אינם ניתנים להחלפה

אננדימיד, ששמו הפורמלי *N-arachidonoyl ethanolamine* וקיצורו AEA, הוא אגוניסט חלקי ב-CB1 ופעיל גם במטרות אחרות, ובהן TRPV1 בתנאים מסוימים. הוא מסונתז בדרך כלל מקודמנים הקשורים לממברנה בכמה מסלולים אפשריים, ומתפרק בעיקר בידי *fatty-acid amide hydrolase*, FAAH. לעיתים קרובות AEA מתנהג כאות דל יותר וממוקד-אירוע, אף שהניסוח הזה אינו יכול להכיל את הגיוון בין רקמות.

AG-2 מצוי בדרך כלל ברמה גבוהה יותר ברקמת המוח, ובמבחנים רבים הוא אגוניסט מלא ב-CB1 וב-CB2. Diacylglycerol lipase בתר-סינפטי, ובייחוד DAGLα, הוא מסלול סינתזה מרכזי. MAGL, Monoacylglycerol lipase, אחראי לחלק גדול מפירוק AG-2, ולצדו תורמים ABHD6 ו-ABHD12. MAGL מועשר בקצוות קדם-סינפטיים ובאסטרופיטים; FAAH מצוי בדרך כלל בצד הבתר-סינפטי. ההשלמה המרחבית הזאת מסייעת לסיים את האות סמוך למקום שבו פעל.

הקיצור מועיל רק אם גבולותיו נשארים גלויים. ריכוזי AEA ו-AG-2 משתנים בין אזורים ובין מצבים פיזיולוגיים. אותם אנזימים משתתפים במטבוליזם רחב יותר של שומנים. חסימת FAAH או MAGL משנה יותר ממספר מולקולרי אחד. בשנת 2016 גרם ניסוי שלב I הרסני במעכב FAAH בשם BIA 10-2474 לפגיעה ניורולוגית קשה ולמוות של אדם אחד. אין סברה שהאירוע מוכיח כי עיכוב בררני של FAAH מסוכן

מעצם השתייכותו לקבוצה, אך הוא אזהרה עמידה מפני הפיכת תרשים נקי של מסלול להנחות על תרופה (Kerbrat et al., 2016).

מערכת שהניסיון משנה

האיתות האנדוקנבינואידי גמיש. דחק, אכילה, פעילות גופנית, תזמון צירקדי, כאב, דלקת, הורמוני רבייה וחשיפה לסמים יכולים לשנות רמות ליגנד, זמינות קולטנים או ביטוי אנזימים. חשיפה חוזרת ל-THC יכולה להפחית זמינות של קולטני CB1 ואת יעילות האיתות. מחקרי PET בבני אדם מצאו זמינות קורטיקלית נמוכה יותר של CB1 אצל משתמשים כרוניים יומיומיים, ובמחקרים קטנים נראתה חזרה משמעותית לכיוון הנורמה לאחר שבועות של הימנעות מנוטרת (Hirvonen et al., 2012).

ההתאוששות חשובה מדעית. היא ראייה להסתגלות, לא הוכחה לאובדן קולטנים קבוע. היא גם מסייעת להסביר סבילות וגמילה. כאשר חשיפה לאגוניסט חיצוני חוזרת, המערכת מתאימה את עצמה. כאשר החשיפה נפסקת בבת אחת, המערכת המותאמת כבר אינה מקבלת את הקלט הצפוי. עצבנות, הפרעת שינה, חלומות חיים, שינוי בתיאבון, חרדה, מצב רוח דיספורי, אי־שקט וכמיהה יכולים להופיע בזמן שהוויסות מתכיל מחדש. הסתגלות מולקולרית היא שכבה אחת של תלות; שגרות נלמדות, רמזים, הקלה, יחסים וזהות הן שכבות אחרות.

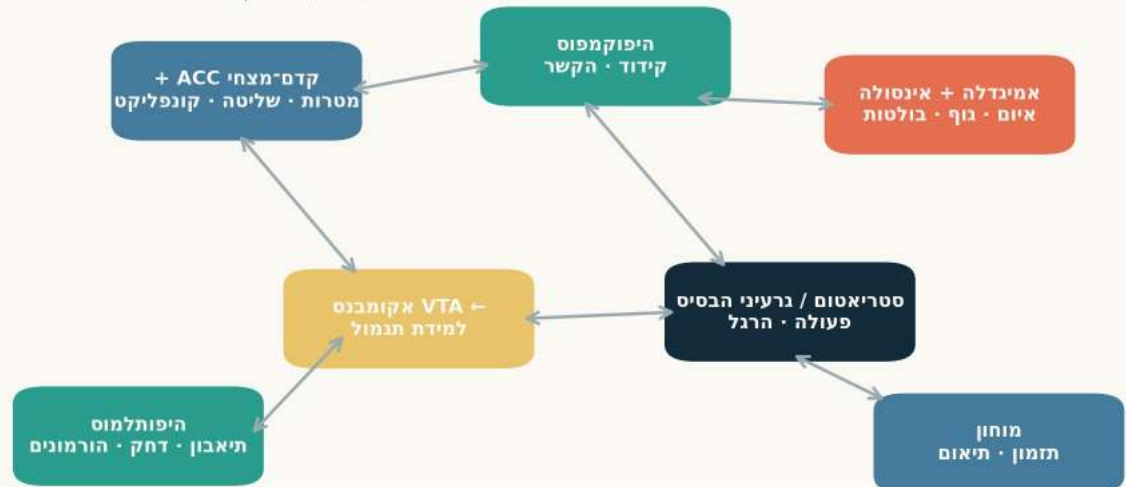
5. מפת מעגלים: כשהמודולציה המקומית נעשית חוויה

תפוצה אינה גורל

צפיפות CB1 גבוהה בקליפת המוח, בהיפוקמפוס, בגרעיני הבסיס ובמוחון; יש לו תפקיד חשוב גם באמיגדלה, בהיפותלמוס, בגרעיני גזע המוח, בחוט השדרה, בעצבים היקפיים ובמעגלים אוטונומיים. צפיפות קולטנים אינה מפת חום פשוטה של חוויה סובייקטיבית. סוג התא והמיקום הסינפטי משנים. CB1 עשוי להיות נפוץ במיוחד על אינטרניורני GABA חיוביים ל-cholecystokinin בקליפה ובהיפוקמפוס, ובה בעת לווסת מסופים גלוטמטרגיים. אתר אסטרטגי בעל צפיפות נמוכה עשוי להיות רב־השפעה; אזור צפוף יכול לתרום אחרת לפי המשימה.

תפקודים רלוונטיים ל-CB1 נוצרים במעגלים מחוברים

שמות אזורים הם עוגנים, לא הקצאה של אזור אחד לחוויה אחת.



CB1 נמצא גם בגזע המוח, בחוט השדרה, בהיקף ובאיברים. צפיפות לבדה אינה מנבאת חוויה.

תרשים 5. מעגלים ותפקודים רלוונטיים ל-CB1. המפה מקשרת אזורים לתפקודים הנתמכים בניסוי בלי להקצות אזור אחד לחוויה אחת. השפעות קדם-מצחיות, היפוקמפוליות, אמיגדלריות, סטריאטליות, מזולימביות, היפוטלמיות, צרברלריות, אינסולריות וצינגולריות נוצרות ברשתות מחוברות.

קליפת המוח הקדם-מצחית מתאמת זיכרון עבודה, שימור כללים, עיכוב, תכנון, הערכת ערך והתנהגות התלויה בהקשר. THC אינו פשוט „מכבה” מודול קדם-מצחי. בשינוי המאזן בין עירור לעיכוב, התיאום התנודתי והקלט מן ההיפוקמפוס, התלמוס, הסטריאטום ומערכות הדופמין, הוא יכול להפחית את יציבות הייצוג של המשימה. מחשבה יכולה להרגיש בולטת וחדשה בעוד היכולת להחזיק יחד את הנחותיה מתפוררת.

המערך ההיפוקמפלי מסייע לקודד יחסים בין מקומות, אירועים והקשר. הביטוי הצפוף של CB1 והשתתפות האנדוקנבינואידים בגמישות הופכים אותו לרלוונטי במיוחד לפגיעה של THC בלמידה אפיזודית ומילולית. THC חריף פוגע באופן מהימן בקידוד מידע חדש; שליפה של מידע שנלמד היטב עשויה להיפגע פחות. החוויה המוכרת — רעיון מופיע, הקשב נע, ותחילת המחשבה אובדת — יכולה להיות מובנת ככישלון בשימור מידע ובקשירתו, לא כהרס מילולי של תאי זיכרון.

האמיגדלה משתתפת בלמידת איום, בבולטות ובפרשנות רגשית. פיתול החגורה הקדמי והאינסולה משלבים איזודאות, מצב גופני, טעות, כאב, קונפליקט ובולטות. חרדה או פרנויה מ-THC כנראה אינן מתחילות ב„מרכז פחד” יחיד. הן יכולות לצמוח כאשר אותות גופניים או חברתיים עמומים מקבלים חשיבות מוגברת, בעוד הבקרה ההקשרית והזיכרון נעשים פחות אמינים. בסביבה בטוחה בולטות משתנה יכולה להרגיש מצחיקה או עמוקה. במצב פגיע או חסר שינה היא יכולה להיראות כהוכחה שאחרים צופים.

המוחון וגרעיני הבסיס מסייעים לתאם תזמון, תנועה, בחירת פעולה ורצפים נלמדים. מודולציה של CB1 במעגלים אלה תורמת להאטת תגובה, לשינוי בתזמון, לטעויות מעקב ולפגיעה בקואורדינציה. הביטחון הסובייקטיבי אינו בהכרח יורד ביחס לביצוע. הפער הזה הוא אחת הסיבות לכך שנהיגה אינה יכולה להצטמצם לשאלה אם אדם מרגיש „מסטול”.

ההיפותלמוס משלב מצב אנרגיה, דחק, אותות אנדוקריניים, טמפרטורה והתנהגות מונעת. איתות אנדוקנבינואידי יכול לקדם אכילה ולשנות תגובות נוירואנדוקריניות. גירוי תיאבון חריף הוא עובדה; טענות גורפות שחשיפה רגילה לקנאביס משבשת לצמיתות הורמונים מסוימים בטוחות הרבה פחות. ההשפעה תלויה במנה, במשך הדפוס, במין, במצב הרבייה, בזמן הדגימה ובערבוב.

דופמין מזולימבי: מסלול עקיף לתגמול

אזור הטגמנטום הגחוני, VTA, שולח שלוחות דופמין לגרעין האקומבנס, לקליפה הקדם-מצחית, לאמיגדלה ולמטרות נוספות. THC אינו פועל כחוסם נשא דופמין. הוא יכול להעלות דופמין מזולימבי בעקיפין, בין היתר באמצעות הפעלת CB1 על מסופים מעכבים והסרת עיכוב מנירוני דופמין, בזמן שגם קלט גלומטרגי ומיקרו-מעגלים מקומיים משתנים. הדמיה אנושית מראה שחרור דופמין קטן ומשתנה יותר מזה שיוצרים ממריצים קלאסיים. אצל אנשים בשימוש כרוני כבד או עם הפרעת שימוש בקנאביס, כמה מחקרים מוצאים סינתזה או שחרור מוחלשים של דופמין סטריאטלי, אך הממצאים הטרוגניים (Ahrens et al., 2025).

הדיוק הזה חשוב להבנת התמכרות. סם אינו חייב ליצור שיא דופמין עצום כדי לחזק שימוש חוזר. הקלה מהירה, קשר לרמז, תגמול חברתי, העצמה חושית והימנעות מגמילה יכולים ללמד חזרה. דופמין משתתף בלמידת משמעות מוטיבציונית וטעות חיזוי; הוא אינו מד שעליו כתוב „עונג“. שימוש חוזר בקנאביס יכול לקבל ערך עצום גם אחרי שהחויה החריפה נעשתה פחות אופורית.

CB2, גלייה, חיסון וסכנת ההשלכה

לקולטני CB2 ולמסלולים חיסוניים רגיש-קנבינואידים יש רלוונטיות אמיתית לדלקת, כאב ואיתות נוירי-חיסוני. מיקרוגליה ואסטרואיטים מגיבים לפציעה ומשתתפים בתחזוקת סינפסות. מחקרים קדם-קליניים מציעים שמניפולציות קנבינואידיות יכולות לשנות ציטוקינים, מצב של מיקרוגליה, עקה חמצונית ודלקת עצבית. ההשפעה משתנה עם הליגנד, מצב התא, המנה ומודל המחלה; חלקה מגן, חלקה מזיק או דו-שלבי.

מעבר מ„אגוניסט CB2 הפחית דלקת במודל מכרסם“ ל„קנאביס מגן על המוח האנושי“ הוא טעות קטגוריה. CBD, THC, ליגנדים אנדוגניים ותרכובות ניסוי בררניות אינם ניתנים להחלפה. מודל מחלה אינו המחלה. איתות חיסוני הוא חזית מחקר הנדונה בהמשך, לא הסבר סגור לתוצאות הקוגניטיביות או הפסיכיאטריות של שימוש אנושי בקנאביס.

מעבר ל-CB1 ול-CB2

CBD וכמה שומנים אנדוגניים פועלים גם במטרות שמחוץ לקולטני הקנבינואידים הקלאסיים. TRPV1 היא תעלת קטיונים לא בררנית המשתתפת בחום, בנוציספציה ובגמישות; אננמדי יכול להפעיל אותה, ו-CBD יכול לשנות כמה תעלות TRP במערכות ניסוי. GPR55 מכונה לפעמים קולטן יתום או קולטן קנבינואידי מוצע, אך תפקידו האנדוגני והמשמעות הקלינית של פעולת קנבינואידים בו עדיין אינם סגורים. PPAR α ו-PPAR γ הם קולטנים גרעיניים המעורבים במטבוליזם ובדלקת. CBD עשוי להשפיע על איתות אדנוזין, בין השאר באמצעות הגבלת קליטתו לתא, ומנגנונים הקשורים ל-HT1A-5 הוצעו להשפעות הקשורות לחרדה.

המנגנונים האלה אפשריים, תלוי ריכוז וממפים רק בחלקם בבני אדם. מולקולה הפועלת במטרות רבות אינה נעשית אוטומטית „תרופה רב-תכליתית“. פוליפרמקולוגיה יכולה לתמוך בתועלת, בתופעות לוואי, באינטראקציות או בהיעדר השפעה משמעותית בריכוז שהושג. לאורך הספר, ראייה על מטרה מולקולרית אינה מורשית להחליף ניסוי בתוצאה קלינית.

6. THC ו-CBD: השוואה בלי קריקטורה

שתי מולקולות, שאלות שונות

לעיתים מציבים THC ו-CBD בשני קצות ציר יחיד: משכר לעומת מרגיע, מסוכן לעומת בטוח, פנאי לעומת רפואה. התמונה מושכת ושגויה. THC הוא אגוניסט חלקי ב-CB1 וב-CB2, ופעולתו המרכזית ב-CB1 אחראית בעיקר לשיכרון מקנאביס. ל-CBD זיקה אורתוסטרית נמוכה ל-CB1/CB2, ופעולתו המרכזית רחבה ופחות סגורה. הם יכולים להימצא יחד בצמח ולהשפיע זה על זה פרמקוקינטית או פרמקודינמית, אך האחד אינו שלילתו המולקולרית של האחר.

THC ו-CBD שונים – לא הפכים		
הראיה שייכת למולקולה, למנה, לפורמולציה, לתזמון ולתוצאה.		
	Δ9-THC	CBD
פעולה קלאסית עיקרית	אגוניסט חלקי ב-CB1/CB2	זיקה אורתוסטרית נמוכה ל-CB1/CB2
שיכרון	ההשפעה המשכרת האופיינית	לא משכר; אינו חסר פעילות
השפעות מבוססות ביותר	זיכרון, קשב, תנועה ובלטות חריפים	יעילות נגד פרכוסים בתסמונות מוגדרות
סיכונים חשובים	חרדה, תסמינים דמויי-פסיכזה, פגיעה, CUD	ישנוניות, שלשול, אנזימי כבד, אינטראקציות
טענה צרכנית שיש לדחות	„חלקי“ פירוש חלש	„CBD טבעי“ פירוש לא מזיק
אינטראקציה	CBD אינו מנטרל THC באופן אמין	יכול לשנות מטבוליזם של THC ותרופות

מחקרי CBD תרופתי משתמשים לעיתים במאות מיליגרמים או במינון לפי משקל – הרבה מעל מוצרי צריכה רבים.

תרשים 6. השוואה בין THC ל-CBD. הלוח מפריד בין פרמקולוגיית קולטנים, שיכרון, התוויות מבוססות, סיכונים חריפים, טווחי מנה שנחקרו, איזודאות באינטראקציות ודרישות ניטור. „לא משכר“ אינו „חסר פעילות“, ו„אגוניסט חלקי“ אינו „חלש“.

השפעות THC חריפות תלויות מנה ברמת הקבוצה. בניסויים מבוקרים THC יכול להעלות דיווח עצמי על שיכרון, חרדה, חשדנות, שינוי תפיסתי ותסמינים דמויי-פסיכזה, ובה בעת לפגוע בלמידה מילולית, בזיכרון עבודה, בקשב מפוצל ובתיאום מוטורי. הממוצע מסתיר התפלגות רחבה. מנה מתונה יכולה להיות נעימה למשתתף אחד ודיספורית לאחר. ניסיון קודם מזיז את העקומה באמצעות סבילות, אך אינו משיב באופן אמין ביצוע מורכב לקו הבסיס.

THC יכול לשנות בולטות: תחושות או רעיונות רגילים עשויים להרגיש משמעותיים מן הרגיל. הוא יכול לשנות הערכת זמן כך שמרווח קצר נחוה כארוך. הוא עשוי לצמצם את שדה הקשב ובה בעת להגביר שקיעה בגירוי נבחר. ההשפעות האלה מסבירות הן את המשיכה והן את הסיכון. מוזיקה יכולה להרגיש מרובדת; תחושה גופנית שולית עלולה להיעשות מאיימת. אסוציאציה יכולה להיחוות כתגלית גם כשהאיכות הולגית שלה נחלשת. המדע אינו צריך להכחיש הנאה כדי לתאר פגיעה.

זיכרון, קשב ובעיית הקידוד

ההשפעות הקוגניטיביות הניתנות ביותר לשחזור לאחר THC חריף נוגעות ללמידה ולזיכרון, במיוחד לקידוד. זיכרון עבודה דורש שהמידע יישאר נגיש בזמן שמעבדים אותו. למידה אפיזודית דורשת קשב הקושר פריטים להקשר. שיבוש התיאום ההיפוקמפל-קדם־מצחי בידי THC יכול לפגוע בשניהם. אין פירוש הדבר שכל אדם תחת השפעה סובל מאמנזיה כללית. פירושו שהסיכוי להשמטה, להחדרה שגויה, להסחת דעת ולקליטה לקויה עולה.

קשב אינו יכולת יחידה. קשב מתמשך, קשב בררני, קשב מפוצל ובקרה על הקשב יכולים להיפרד. משתמש עשוי להתמקד בעוצמה בגירוי אחד ובאותו זמן לא להבחין בהולך רגל, ברמז בשיחה או בשינוי בכלל המשימה. במחקרי מעבדה המחיר בביצוע תלוי במנה, בקושי המשימה, בסבילות ובזמן שעבר מן החשיפה. משימות קלות עלולות להחמיץ פגיעה שמתגלה כאשר הדרישות עולות.

חרדה, פרנויה והשפעות פסיכוטומימטיות

בחשיפה נמוכה THC יכול להרגיע חרדה אצל חלק מן האנשים, ובחשיפה גבוהה יותר לעורר חרדה — דפוס המתואר לעיתים כדו־שלבי. אין להשתמש בעקומת U מסודרת כמחשבון אישי. חרדה בסיסית, ציפייה, איום חברתי, מנה, דרך מתן וחוויות קודמות שליליות מזיזים את העקומה. דופק מואץ יכול להגביר פאניקה: השפעה חריפה רגילה של הסם מתפרשת כסכנה, הקשב ננעל על הגוף והפחד מסלים.

פרנויה אינה שם נרדף לפסיכוזה. היא נעה מחשדנות חברתית חולפת עם תובנה שמורה ועד אמונת רדיפה מקובעת. מתן מבוקר של THC יכול להעלות זמנית תסמינים פסיכוטיים חיוניים אצל מתנדבים בריאים, ומספק ראיה ניסויית לכך ש־THC מסוגל ליצור מצבים פסיכוטומימטיים (Hindley et al., 2020). הפרעה פסיכוטית המושרת בקנאביס היא תסמונת קלינית שבה מחשבות שווא או הזיות בולטות וחורגות משיכון רגיל. מחלה בספקטרום הסכיזופרניה היא הפרעה רחבה ולעיתים מתמשכת. איחוד שלושת המצבים מגזים בטענות מסוימות ומטשטש אחרות.

תגמול, תיאבון, כאב ותנועה

THC יכול להגביר את הערך התמריצי של מזון ושל חוויה חושית ולהפחית סוגים מסוימים של כאב. השיכון אינו אחיד: עוצמת הנוצספציה, אי־הנעימות, דלקת, מנגנונים נירופתיים, ציפייה והרגעה עשויים להשתנות כל אחד אחרת. בניסויים קליניים התועלת הממוצעת של קנבינואידים בכאב כרוני קטנה בדרך כלל, ולצדה סחרחורת, ישנוניות, בחילה ותופעות קוגניטיביות. שיפור ממוצע מובהק סטטיסטית אינו בהכרח תועלת אישית גדולה.

איתות CB1 במעגלי המוחן וגרעיני הבסיס תורם לפגיעה בתזמון ובקואורדינציה. בחשיפה גבוהה מאוד, בייחוד אצל משתמשים חסרי ניסיון או ילדים, יכולים להופיע ישנוניות עמוקה, הקאות, אטקסיה, בלבול או אי־שקט. מוות מהרעלת THC מבודדת נראה נדיר, אך „לעיתים נדירות קטלני כשלעצמו” אינו תחליף סביר ל„בטוח”. פציעה, שאיפת קיא, עומס לבבי, פסיכוזה והשפעות משולבות של חומרים אינם דורשים מנגנון קטלני קלאסי בקולטן.

סבילות, תלות וגמילה

סבילות היא ירידה בהשפעה לאחר חשיפות חוזרות או צורך ביותר חומר כדי לקבל השפעה קודמת. היא מתפתחת בקצב שונה לתוצאות שונות. משתמש יומי עשוי לדווח על מעט שיכון סובייקטיבי ובה בעת להראות פגיעה במשימות תובעניות. לכן השוואה רוחבית עלולה לבלבל בין סבילות לבין היעדר השפעה.

תלות גופנית פירושה שהפסקת חשיפה שאליה הגוף הסתגל יוצרת גמילה. היא אינה זהה להתמכרות ואינה הוכחה לכשל מוסרי. גמילה מקנאביס מאופיינת היטב: עצבנות או כעס, קושי בשינה וחלומות חיים, חרדה,

ירידה בתיאבון או במשקל, אי־שקט, מצב רוח ירוד ואי־נוחות גופנית יכולים להופיע. לרוב התסמינים מתחילים בתוך יום או יומיים, מגיעים לשיא בשבוע הראשון ומשתפרים בתוך שבוע עד שבועיים, אף שהפרעת שינה וכמיהה עשויות להימשך יותר אצל משתמשים כבדים. הפרעת שימוש בקנאביס מוסיפה פגיעה בשליטה, כמיהה, מתן קדימות לשימוש, המשך למרות נזק ותוצאות תפקודיות. פרק 14 עוסק בה לעומק.

CBD בקנה מידה קליני ובקנה מידה צרכני

הפער בין CBD תרופתי ל־CBD צרכני הוא פער במנה, בטוהר, בפורמולציה, בהתוויה ובניטור. בניסויי האפילפסיה המרכזיים נחקר בדרך כלל CBD מטוהר סביב 10–20 מ"ג לק"ג ביום; המקבילה לאדם במשקל 70 ק"ג היא מאות עד יותר מאלף מיליגרם ביום, אף שאין מעבירים מנת אפילפסיה להתוויה אחרת בחשבון פשוט. משקאות, סוכריות גומי ושמן לצרכן עשויים להכיל מיליגרמים חד־ספרתיים או דו־ספרתיים, ולעיתים הסימון שגוי. אין להצמיד ראיות מתמיסת מרשם מתוקננת למוצר מדף דל־מנה רק מפני שעל שניהם מופיעות אותן שלוש אותיות.

יעילותו של CBD נגד פרכוסים בתסמונת לנוקס־גסטון, תסמונת דרווה ו־tuberous sclerosis complex מבוססת היטב לתכשיר ולאוכלוסיות שאושרו. המנגנון אינו מצטמצם למטרה אחת. היעילות יכולה לקיים אינטראקציה חלקית עם תרופות אחרות נגד פרכוסים — במיוחד clobazam — אך התועלת אינה רק תוצר של מטבוליזם. ישנוניות שכיחה יותר עם clobazam. עלייה בטרנסאמינזות שכיחה יותר עם valproate, ועלון התרופה דורש ניטור כבד בנסיבות מוגדרות (FDA, 2023).

הראיות לחרדה דקות הרבה יותר. ניסויים קטנים, לרבות דיבור מדומה בפני קהל, הפיקו אותות — לעיתים במנות של מאות מיליגרמים ולעיתים בתבנית U הפוכה. המחקרים שונים באבחנה, במנה חריפה לעומת כרונית, בתוצאה ובסיכון להטיה. סקירה שיטתית של ניסויים אקראיים משנת 2026 לא ביססה קנבינואידים כטיפול יעיל בהפרעות חרדה, PTSD, הפרעות פסיכוטיות או הפרעת שימוש באופיואידים (Wilson et al., 2026). אין לקדם „מבטיח" ל„מוכח".

גם האותות האנטי־פסיכטיים ראשוניים. בניסוי נלווה אחד, 1,000 מ"ג CBD ביום יצרו שיפור צנוע בתסמינים חיוביים לפי דירוג קלינאים; ניסויים וסינתזות אחרים לא היו עקביים (McGuire et al., 2018). הנתונים אינם מצדיקים החלפת טיפול אנטי־פסיכטי ב־CBD צרכני. הם כן מראים שאפשר לחקור קנבינואיד לא משכר כמולקולה ולא כקטגוריה תרבותית.

האם CBD מגן מפני THC?

האינטראקציה תלויה בסדר ובמנה. CBD יכול לעכב אנזימים המפרקים THC ובנסיבות מסוימות להגדיל או להאריך את החשיפה אליו. הוא עשוי גם לשנות איתות CB1 או תהליכים הקשורים לחרדה. במוצרים מאוזנים, מנת THC נמוכה יותר עשויה להסביר חלק מן הסבילות לכאורה. ניסויים בבני אדם דיווחו על הגנה, על היעדר הגנה ולעיתים על הגברת תופעות שליליות. מחקרים גדולים ומבוקרים יותר מן השנים האחרונות אינם מאפשרים כלל הגנה אוניברסלי (Lawn et al., 2023; McCartney et al., 2022; Chesney et al., 2025).

השוואה מדעית מספקת שומרת את מנת ה־THC קבועה תוך שינוי CBD, מודדת ריכוזי דם, שומרת על סמיות ודוגמת יותר מנקודת זמן אחת. השוואות נטורליסטיות רבות אינן עושות זאת. המסקנה המעשית צרה: אין להסתמך על CBD כדי להפוך חשיפה גבוהה ל־THC לבטוחה, להשיב יכולת נהיגה או למנוע פסיכוזה.

7. פרמקוקינטיקה: דרך המתן כותבת את השעון

מן הכמות שניתנה אל ההשפעה

פרמקוקינטיקה שואלת מה הגוף עושה לתרכובת: ספיגה, פיזור, מטבוליזם ופינוי. פרמקודינמיקה שואלת מה התרכובת עושה לאורגניזם. השתיים קשורות אך אינן שקולות. ריכוז בדם הוא מדד עקיף וחלקי לחשיפה באתר הפעולה. אי-אפשר למדוד בשגרה ריכוז במוח. שיכרון סובייקטיבי, פגיעה קוגניטיבית, דופק וחרדה יכולים להגיע לשיא בזמנים שונים. סבילות ודרישות המשימה מרחיקות ביניהם עוד יותר.

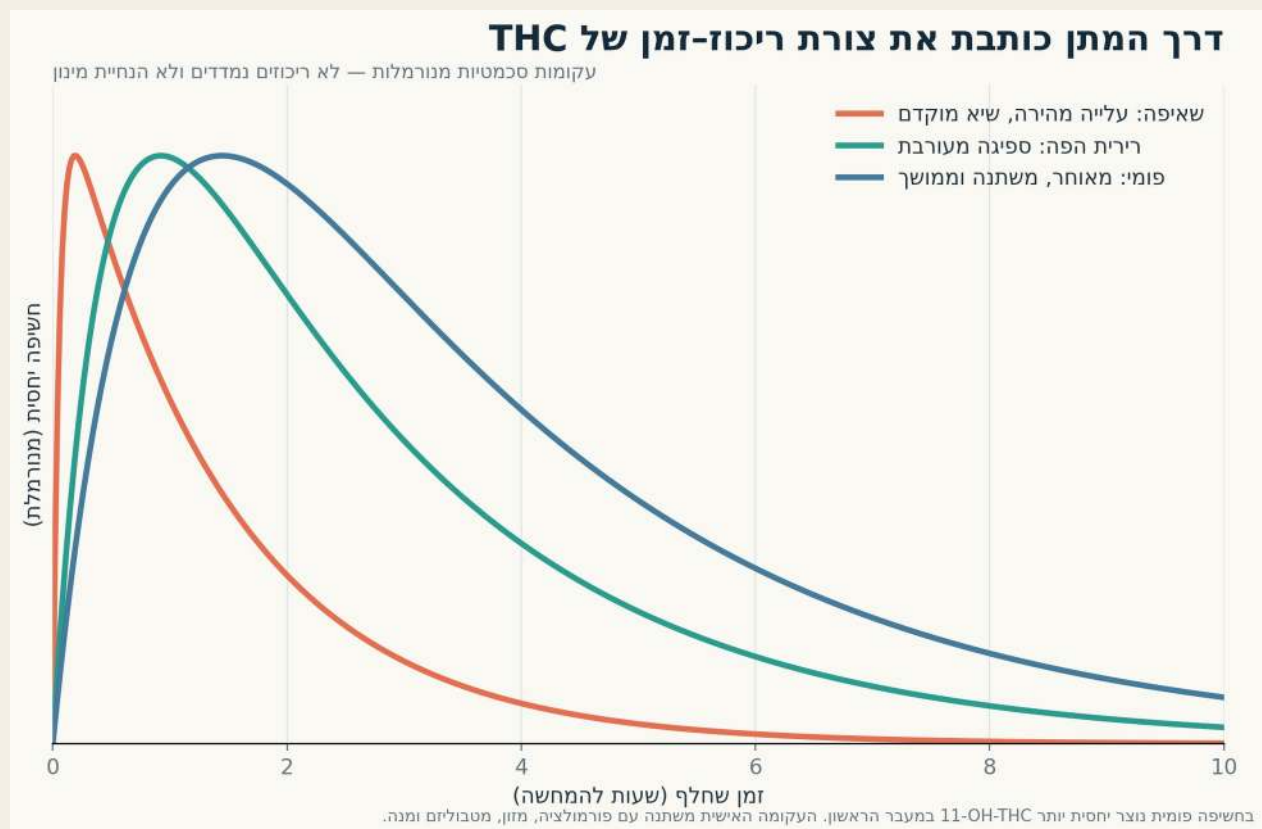
במודל אידאלי של מדור אחד לאחר ספיגה, הריכוז יורד כך:

$$C(t) = C_0 e^{-kt}, \quad t_{1/2} = \ln(2)/k.$$

THC אינו מתנהג כתרופה מושלמת של מדור אחד. פיזור מהיר לרקמות עתירות זרימת דם מלווה בחלוקה מחדש לשומן ובשחרור סופי איטי יותר. המשוואה מבהירה דעיכה מעריכית; היא אינה מצדיקה חישוב פגיעה תפקודית מתוך מחצית חיים יחידה. מודל של מדור השפעה יכול לייצג עיכוב בין הפלזמה לאתר הפעולה:

$$dC_e/dt = k_{e0}[C_p(t) - C_e(t)],$$

כאשר C_p הוא הריכוז בפלזמה ו- C_e הוא ריכוז לא נצפה באתר ההשפעה. גם המודל הזה אינו יכול לקודד ציפיה, סבילות או מורכבות משימה.



תרשים 7. עקומות זמן סכמטיות של THC לפי דרך מתן. שאפה יוצרת עלייה מהירה, שיא מוקדם ותחילת השפעה סובייקטיבית מהירה; מתן פומי איטי יותר, משתנה וממושך, ומייצר יותר 11-OH-THC במעבר הראשון. אלה סכמות הוראה מנורמלות, לא תחזית מינון אישית.

עישון

שרפה משחררת קנבינואידים לעשן ויוצרת פחמן חד-חמצני, חלקיקים עדינים, חומרים מגרים ותרכובות מסרטנות. הספיגה הריאתית מהירה. THC מגיע לדם בתוך דקות, ההשפעה הסובייקטיבית מתחילה במהירות, ומשתמשים יכולים להתאים במידת מה את השאיפות הבאות לפי המשוב המוקדם. הזמינות הביולוגית משתנה — ולעיתים מסוכמת סביב 10%-35% — מפני שנפח השאיפה, החזקת הנשימה, אובדן לעשן צדדי, המכשיר, טמפרטורת השרפה והניסיון שונים (Huestis, 2007; Lucas et al., 2018).

שיא THC בדם ורידי יכול להופיע לפני סיום העישון או סמוך אליו ואז לרדת במהירות בזמן שהחומר מתפזר לרקמות, גם בעוד השיכרון נמשך. היסטריזיס נגד כיוון השעון הוא אחת הסיבות לכך שלאותו ערך דם יש משמעות אחרת לפי השאלה אם נמדד בצד העולה או היורד. משתמשים כרוניים עשויים לשאת THC מדיד אחרי שההשפעה הסובייקטיבית חלפה.

אידי ורכזים

אידיו מחמם חומר צמחי או מיצוי בלי שרפה מכוונת. הוא יכול להפחית חשיפה לחלק מתוצרי השרפה, אך אינו מבטל פגיעה תפקודית מ-THC, גירוי דרכי אוויר, מזהמי מכשיר, תוצרי פירוק בחום או אפשרות למנה גדולה ומהירה. יעילות ההגעה משתנה לפי מכשיר וטמפרטורה. מכשירי רכז יכולים לספק מסת THC גבוהה בכמה שאיפות. גם „אידיו” כולל מערכות שונות מבחינה כימית: אידיו עשב יבש, מחסניות שמן מפוקחות ומחסניות לא חוקיות עם מדללים או מזהמים אינם חשיפה אחת.

התפרצות פגיעת הריאות הקשורה לסיגריות אלקטרוניות או לאידי בשנת 2019 נקשרה בעוצמה ל-vitamin E acetate במוצרי THC לא חוקיים בארצות הברית. האירוע מדגים סיכון ייצור ולא השפעה פנימית של THC, ובה בעת מראה מדוע אי-אפשר להפריד את מקור המוצר מסיכון הדרך. Dabbing — שאיפה מהירה של רכז מחומם — מחבר ריכוז גבוה, הגעה מהירה וטכניקה משתנה. הוא רלוונטי להערכת סיכון; הספר אינו מספק הוראות לביצועו.

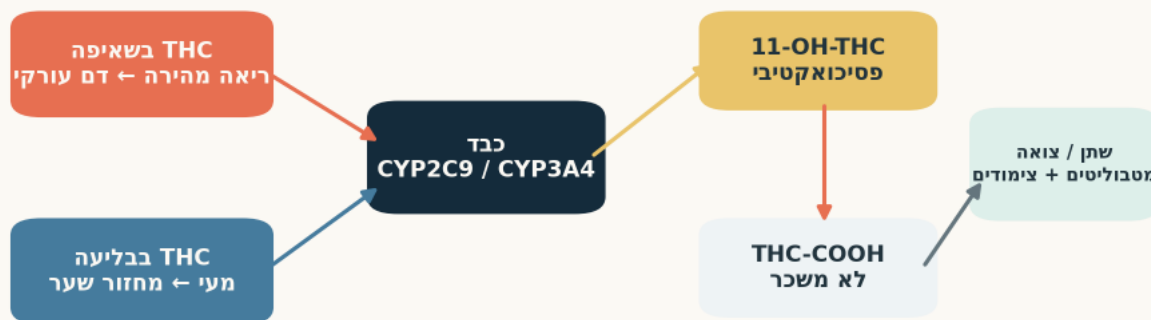
מוצרים פומיים ו-11-הידרוקסי-THC

ל-THC שנבלע זמינות ביולוגית נמוכה ומשתנה, המוערכת לעיתים סביב 4%-20%, מפני שהספיגה אינה עקבית והכבד מפרק חלק מן המנה לפני מחזור הדם. מזון ופורמולציה יכולים לשנות חשיפה. תחילת ההשפעה נעה בדרך כלל מעשרות דקות ועד יותר משעתיים, השיא יכול להופיע כמה שעות לאחר הבליעה, והפגיעה יכולה להימשך הרבה יותר מבשאיפה. השונות בין אנשים גדולה (Lucas et al., 2018; Poyatos et al., 2020).

מטבוליזם במעבר הראשון יוצר באופן יחסי יותר OH-THC-11 מאשר שאיפה. המטבוליט פסיכואקטיבי וחוצה את מחסום הדם-מוח. לכן חוויה פומית אינה רק עישון באיחור. עלייה איטית יכולה להסתיר את המנה המצטברת, שיא מאוחר יכול להרגיש חזק מן הצפוי, וזנב ארוך יכול להימשך מעבר לפעילות שתוכננה. מוצרים אכילים בולטים בחשיפות מקריות של ילדים, משום שילד מזהה ממתק ולא סם, ואריזה אחת עשויה להכיל כמה מנות למבוגר.

תנועת THC בגוף: ריכוז, מטבוליט ופגיעה מתרחקים זה מזה

אין לקרוא חלון זיהוי כחלון פגיעה.



THC בדם יורד במהירות עם הפיזור בזמן שהשפעה יכולה להימשך.

THC-COOH יכול לתעד חשיפה; הוא אינו מתעד שיכון עכשווי.

מסלול מפורט. מטבוליטים, רקמות, שלבי צימוד ותהליכי הובלה נוספים אינם מוצגים.

תרשים 8. תנועת THC בגוף. THC שנשאף מגיע במהירות לדם העורקי ולמוח; THC שנבלע עובר תחילה במעי ובכבד. CYP2C9 ו-CYP3A4 תורמים ליצירת 11-OH-THC פעיל, ואחריו THC-COOH וצימודים שאינם משכרים ברובם. חלונות זיהוי אינם חלונות פגיעה.

תכשירים לרירית הפה, „תת־לשוניים” ושמינים

תרסיסים מתוקננים לרירית הפה נועדו לאפשר ספיגה מסוימת דרך הרירית, בעוד חלק מן המנה נבלע. גם טינקטורות צרכניות המונחות מתחת לשון משלבות דרכים. הפורמולציה, מיקום הטיפות, זמן המגע, הרוק והבליעה יוצרים שונות. תחילת ההשפעה בדרך כלל אינה מיידיית כמו בשאיפה ובתנאי אמת אולי אינה מהירה בהרבה מממן פומי. הכינוי „תת־לשוני” אינו מוכיח זמינות ביולוגית.

שמינים משנים מסיסות וספיגה במעי. ננו־דיספרסיות ואמולסיות עשויות להגדיל חשיפה, ולכן להפוך מוצר לעקבי יותר אך גם להפוך השוואת מיליגרמים בין פורמולציות ללא אמינה. CBD רגיש במיוחד להשפעת מזון; ארוחה עתירת שומן יכולה להגדיל במידה ניכרת את החשיפה ל-CBD תרופתי. היחידה הרלוונטית אינה רק המיליגרמים המודפסים, אלא מיליגרמים בפורמולציה מסוימת ובתנאים מוגדרים.

תכשירים מקומיים וטרנסדרמליים

תכשירים מקומיים נועדו לפעול סמוך לעור או לרקמה שטחית. הראיות ליעילות בשיכון כאב מוגבלות והמוצרים שונים מאוד. אין להניח ש-CBD או THC רגילים למריחה יוצרים חשיפה מערכתית משמעותית. מערכת טרנסדרמלית אמיתית משתמשת בטכנולוגיית פורמולציה כדי להעביר חומר דרך העור למחזור הדם; זו טענה אחרת המחייבת הדגמה פרמקוקינטית. תוויות מטשטשות לעיתים את ההבדל.

פיזור, מטבוליזם ובדיקות

THC מסיס מאוד בשומן, קשור במידה רבה לחלבונים ומתפזר במהירות. הוא מתפרק באמצעות אנזימי הכבד ומופרש בעיקר כמטבוליטים בצואה ובשתן. גם CBD מסיס בשומן ועובר מטבוליזם נרחב, ובו משתתפים CYP2C19, CYP3A4 ומסלולים נוספים. שניהם יכולים לקיים אינטראקציות בין־תרופתיות; CBD הוא המעכב הבולט יותר בחשיפה תרופתית.

ריכוז THC בדם יורד מהר הרבה יותר מן העומס הכולל בגוף. בדיקות סקר בשתן מזהות בדרך כלל THC-COOH ואינן קובעות מתי התרחש השיכרון. לבדיקת שיער חלון ארוך אך גם חשש מזיהום. רוק משקף טוב יותר חשיפה אחרונה, אך עדיין אינו מודד פגיעה במישרין. אין סף ביולוגי שפרשנותו פשוטה כמו ריכוז אלכוהול בדם. לכן גבולות חוקיים קבועים של THC בנהיגה מחליפים דיוק ביולוגי בבהירות מנהלית (Behzad et al., 2025).

ארבע כמויות שאסור לאחד

מנה שניתנה היא הכמות הנומינלית שנלקחה. חשיפה מערכתית מסוכמת לעיתים כשטח מתחת לעקומת ריכוז-זמן. חשיפה מוחית היא הכמות המשתנה בזמן באתרים עצביים רלוונטיים. פגיעה תפקודית היא תוצאה הנצפית במשימה או בהתנהגות. תוויות מוצרים מעריכות את הראשונה; דגימות דם מייצגות באופן חלקי את השנייה; אף אחת אינה נותנת ישירות את השלישית; ואף אחת אינה מבטיחה את הרביעית. אחרי עיכוב יכול להימדד ערך דם נמוך בעוד האדם עדיין פגוע; אצל משתמש תכוף יכול להימדד ערך גם כשאין כמעט שיכרון סובייקטיבי.

ההפרדה פותרת סתירה לכאורה. ריכוז הדם חשוב — בלי חשיפה אין השפעת סם — אך לריכוז יחיד סגוליות חלשה ברמת האדם, מפני שתזמון, דרך, פיזור, סבילות ומדידה משנים. המסקנה אינה שטוקסיקולוגיה חסרת ערך. היא שטוקסיקולוגיה חייבת להיקרא יחד עם ההיסטוריה, הבדיקה, ההתנהגות והזמן.

דרך המתן היא משתנה למידה

הדרך משנה יותר מן הכימיה. השפעה המגיעה במהירות מצמידה ביתר הדוק פעולה לתוצאה, ולכן יכולה לחזק למידת חיזוק. השפעה פומית מאוחרת מחלישה את קשר הפעולה-תוצאה המיידי, אך יכולה להגדיל חשיפתית מקרית. שמן בטקס ערב קבוע יכול להפוך לרמז הקשרי. מכשיר רכז דיסקרטי יכול לאפשר שימוש חוזר לאורך היום. אלה תוצאות למידה אפשריות של הצורה הפרמקוקינטית, לא גורל.

הלקח המרכזי של חלק ב הוא שקנבינואידים חיצוניים נכנסים למערכת בקרה אנדוגנית מדויקת במרחב עם תזמון חיצוני מפוזר יחסית. לאגוניזם החלקי של THC יכולה להיות חשיבות התנהגותית מלאה, משום ש־CB1 יושב בסינפסות אסטרטגיות ברשתות של זיכרון, בולטות, תגמול ותנועה. CBD פועל בפרמקולוגיה אחרת ויש לו השפעות קליניות אמיתיות במנות בעלות משמעות, לצד אינטראקציות ואיזודאות. דרך המתן כותבת את ציר הזמן; ההתפתחות וההסתגלות הקודמת קובעות מה יפגוש ציר הזמן הזה.

חלק ג – התפתחות, שונות, קוגניציה ולמידה

8. מדוע אותו מוצר נעשה חוויה אחרת

השונות היא התוצאה הצפויה

אדם אחד מרגיש שקט לאחר קנאביס. אחר נעשה דברן. שלישי מפתח פאניקה; רביעי כמעט אינו מבחין בדבר. השונות אינה ראייה לכך שהפרמקולוגיה אינה ניתנת לידיעה. זה בדיוק מה שהפרמקולוגיה מנבאת כאשר חשיפה משתנה נכנסת לגופים הטרוגניים ולמוחות מסתגלים.

לפחות חמש שכבות מעצבות את התגובה. שכבת המוצר כוללת CBD, THC, מרכיבים משניים, מזהמים ושגיאת סימון. שכבת ההגעה כוללת דרך, פורמולציה, מהירות וזמינות ביולוגית. שכבת הגוף כוללת מטבוליזם, ביולוגיה הקשורה למין, הרכב גוף, מחלות ותרופות אחרות. שכבת היסטוריית המוח כוללת גיל, סבילות, גנטיקה, פגיעות פסיכיאטריות, שינה, דחק, טראומה ולמידה. שכבת המצב כוללת ציפייה, ביטחון, משמעות חברתית והדרישות מן הביצוע.

מודל תמציתי הוא:

$$Y = f(X, B, H, S, t) + \epsilon,$$

כאשר Y היא התוצאה; X הוא וקטור החשיפה; B היא הביולוגיה הנוכחית; H היא ההיסטוריה; S הוא ההקשר; t הוא הזמן; ו- ϵ מייצג שונות שלא נמדדה. אין הנחה שהפונקציה ליניארית. הכפלת מנת THC אינה חייבת להכפיל חרדה. חוסר שינה ו-THC גבוה עשויים לקיים אינטראקציה. סבילות קודמת עשויה להפחית שיכון אך לא למחוק שגיאות בקשב מפוצל. המשוואה היא אמצעי לסידור המידע, לא אלגוריתם מאומת לסיכון אישי.

מטבוליזם ופרמקוגנטיקה

CYP2C9 משתתף בחמצון THC. וריאנטים גנטיים שכיחים יכולים לשנות את קצב הפינוי, ושונות ב-CYP2C19 יכולה להשפיע על מטבוליזם CBD. מעכבים או משרים של אנזימים, תפקוד הכבד והפורמולציה מוסיפים שונות. פרמקוגנטיקה היא תחום אמין מדעית, אך עדיין אינה שירות ניבוי בשל לצרכן. גנוטיפ אינו מציין את המנה שנשאפה, את דיוק התווית או את מצב נפשו של אדם.

השפעה גנטית פועלת גם לפני החשיפה. נטייה גנטית ללקיחת סיכונים, התחלת עישון, ADHD, דיכאון, פסיכוזה ושימוש בחומרים יכולה להשפיע על מי מתחיל, באיזו תדירות ומה יקרה אחר כך. מחקרי גנום רחבים מזהים ארכיטקטורה גנטית משותפת בין תכונות שימוש בקנאביס לבין תכונות פסיכיאטריות. ניתוחי רנדומיזציה מנדלית הפיקו ראיות המתיישבות עם יחסים דו־כיווניים בין שימוש בקנאביס לפגיעות לסכיזופרניה, אך הם תלויים בכלים גנטיים שעשויים לייצג נטייה התנהגותית רחבה ולא חשיפה ל-THC בלבד (Vaucher et al., 2018; Pasmán et al., 2018; Levey et al., 2023). גנטיקה מסבכת סיבתיות; היא אינה מבטלת את הסביבה.

ציפייה והקשר הם ביולוגיה בתוך מצב

ציפייה יכולה לשנות קשב, פרשנות ודיווח על השפעה. בסביבה בטוחה אפשר לבטל דופק מואץ כחסר חשיבות; בסביבה מאיימת אפשר לפרשו כאסון. רמזים חושיים מוכרים יכולים לעורר ציפייה מותנית לפני שהם פועל. נורמות חברתיות משפיעות על השאלה אם שקט נחוה כשלווה או כמבוכה. אלה אינן השפעות „דמיוניות“. הציפייה מגייסת תהליכי חיזוי, אוטונומיה וקשב ממשיים.

Set ו־setting אינם יכולים להציל חשיפת־יתר או לנטרל פגיעות לפסיכוכוזה. גם אין להשתמש בהם כדי להאשים אדם בתגובה קשה. הם מסבירים חלק מן השונות ופועלים יחד עם הפרמקולוגיה. השאלה החומלת לאחר אירוע שלילי אינה „למה לא הצלחת להתמודד?“, אלא „איזה שילוב של מנה, מצב, היסטוריה והקשר יצר את המעבר הזה?“.

הסבילות ייחודית לתחום

אצל משתמשים חוזרים עשויים להופיע פחות שינוי בדופק, חרדה או שיכרון סובייקטיבי באותה חשיפה. הסבילות יכולה להיות חלקית ולא אחידה. ביצועי מעבדה של משתמש מנוסה עשויים להיות טובים משל משתמש לא מנוסה באותה מנה נומינלית, מפני שהמנוסה צופה את ההשפעה ומפצה עליה — אך עדיין נמוכים מביצועיו כשהוא פיכח. סבילות צולבת, הקלה מתסמיני גמילה ואסטרטגיות התנהגות נלמדות תורמות. „אני מתפקד כרגיל“ הוא נתון על חוויה, לא השוואה מבוקרת.

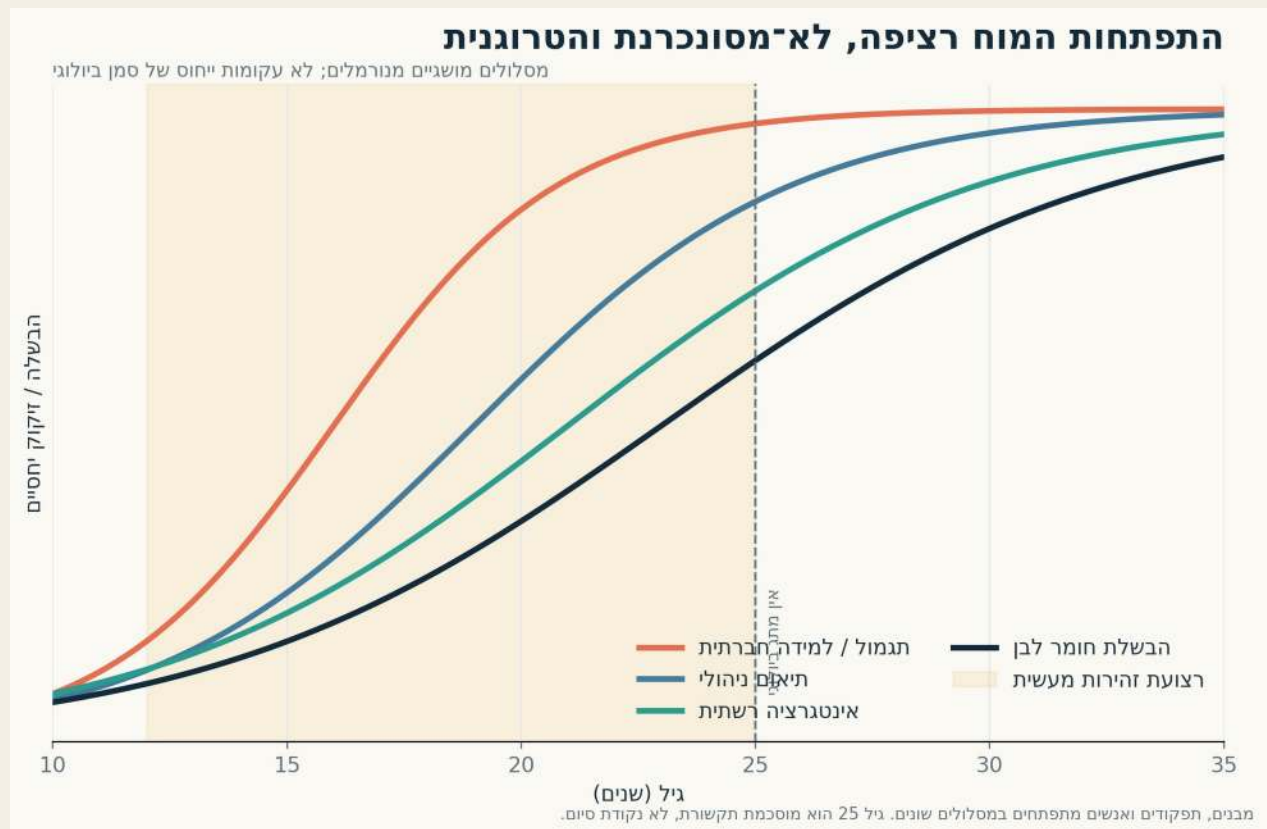
למידה קודמת משנה גם מוטיבציה. אם קנאביס הופיע שוב ושוב לפני שינה, נינוחות חברתית, מזון, מוזיקה או הקלה מזיכרונות פולשניים, רמזים יכולים לרכוש ערך. אדם עשוי לפרש כמיהה כצורך ישיר בתוצאה — „אני לא יכול לישון בלי זה“ — ולא כתחזית נלמדת שנוצרה בחלקה מן החזרה. לפעמים התסמין המקורי נשאר חמור. לפעמים הפרעת שינה חוזרת מחזקת את האמונה. לעיתים קרובות שניהם נכונים.

9. המוח המתפתח: מדרג, לא מועד סיום

אין מתג ביום ההולדת העשרים וחמישה

התפתחות המוח האנושי נמשכת לאורך גיל ההתבגרות והבגרות הצעירה, אך אינה „מסתיימת“ בכל מקום בגיל עשרים וחמש. מדדים שונים מתקדמים במסלולים שונים. עובי הקליפה, מיקרו־מבנה החומר הלבן, הפרדת רשתות, איתות דופמין, תזמון שינה, ביצועים ניהוליים ומעברים בתפקידים חברתיים אינם מתכנסים לנקודת סיום אחת. חלקם משתנים במהירות בגיל ההתבגרות, חלקם ממשיכים בשנות העשרים או מעבר לכך, וחלקם נשארים גמישים כל החיים. אנשים שונים זה מזה, ובחירת המדידה משנה את מקום השיא לכאורה (Johnson et al., 2009; Adinoff and Nunes, 2025).

מוטב להתייחס לגיל עשרים וחמש כאל רצועת זמירות מעשית בתקשורת ציבורית, לא כגבול ביולוגי. בן עשרים וארבע אינו „לא בשל“ ביום שלישי ו„מושלם“ ביום רביעי. ובה בעת, דחיית קו הגבול הקסום אינה אומרת שלתזמון ההתפתחותי אין חשיבות. הסיכון יכול לנוע על מדרג רציף ובכל זאת להצדיק הגנה רבה יותר בגיל צעיר.



תרשים 9. התפתחות היא מערכת של מסלולים חופפים, לא ספירה לאחר עד גיל עשרים וחמש. עיצוב סינפטי, מיאליניזציה, אינטגרציה רשתית, למידת תגמול, שליטה קוגניטיבית והתפתחות חברתית מתקדמים במסלולים נפרדים והטרונניים. רצועת הזהירות המוצללת מייצגת איזודאות ושינוי מתמשך, לא גבול אבחוני.

עיצוב מחדש של סינפסות וזיקוק תלוי למידה

התפתחות אינה רק צמיחה ואחריה גיזום. סינפסות נוצרות, מתחזקות, נחלשות, מתייצבות ונעלמות בדפוסים ייחודיים לאזור ולסוג תא. הניסיון מסייע לבחור אילו קשרים ישארו. „גיזום” הוא מטפורה לכמה תהליכים ביולוגיים; אין להבין ממנו שהמוח גוזז חומר מיותר לפי לוח זמנים יחיד.

במודלים קדם־קליניים איתות אנדוקנבינואיד ממתקף בנדידת נוירונים, הנחיית אקסונים, יצירת סינפסות, גמישות קצרה וארוכת טווח וזיקוק תלוי פעילות. קולטני CB1 מופיעים מוקדם והתפוצה שלהם משתנה לאורך ההתפתחות. מכאן עולה שאלה מנגנונית שאי־אפשר להתחמק ממנה: מה קורה כאשר THC חיצוני מגרה שוב ושוב קולטנים בתקופה שבה אותות קנבינואידים פנימיים מסייעים לארגן מעגלים?

עדיין אין תשובה שהיא מפה סיבתית אנושית. בניסוי בעלי חיים אפשר לשלוט בתזמון, במנה, במין ובסוג התא, ובחלקם נצפו לאחר חשיפה קנבינואידית בגיל ההתבגרות שינויים ממושכים בקוגניציה, בהתנהגות חברתית, בתגובת דחק או בתפקוד סינפטי. המנות ושלבי ההתפתחות אינם מתורגמים ישירות לאדם. מתבגרים אנושיים בוחרים חשיפה בתוך חיים שכבר שונים זה מזה. המסקנה הזהירה היא: הפרעה התפתחותית סבירה מבחינה מנגנונית, והאותות האפידמיולוגיים מגדילים את חשיבות ההשערה; לא הוכח מסלול מסוים ובלתי הפיך של „נזק מוחי” (Rodrigues et al., 2024; Lichenstein et al., 2022).

מיאליניזציה ותיאום רשתות

מסלולי חומר לבן ממשיכים להבשיל בגיל ההתבגרות ובבגרות הצעירה. מיאלין משנה מהירות הולכה וסנכרון, וגם קוטר האקסון, צפיפות הסיבים וארגונם משפיעים על מדדי הדמיה. רשתות קדם־מצחיות-

סטריאטליות וקדם-מצחיות-לימביות תומכות יותר ויותר בשליטה רגישה להקשר על פעולה ועל רגש. ההתפתחות אינה תחרות בין מערכת לימבית אימפולסיבית לבין קליפה קדם-מצחית לא גמורה. תגמול, שליטה, זיכרון ומערכות חברתיות מתפתחים יחד בהשפעות הדדיות.

מחקרי diffusion MRI אצל משתמשי קנאביס צעירים מדווחים על הבדלים בכמה מסילות, אך הכיוון והמיקום משתנים. תנועה בסורק, שימוש באלכוהול ובניקוטין, מאפיינים שקדמו לשימוש, בחירות סריקה והשוואות מרובות יכולים להשפיע. הבדל ב-fractional anisotropy אינו צילום של חיווט פגום. זהו אות סטטיסטי שמשמעותו התאית עמומה.

התפתחות קדם-מצחית וקדם-מצחית-סטריאטלית

גיל ההתבגרות מביא יכולת גדלה לשמר מטרות, לעכב תגובות דומיננטיות, להעריך תוצאות מאוחרות ולשנות התנהגות לאחר טעות. היכולות קיימות כבר לפני הבגרות וממשיכות להשתפר בקצב משתנה. הקליפה הקדם-מצחית פועלת דרך רשתות עם הסטריאטום, התלמוס, ההיפוקמפוס, האמיגדלה, פיתול החגורה והמוחון. שיכרון חוזר יכול לשבש הזדמנויות למידה גם בלי נגע קבוע. שיעורים שהוחמצו, שינוי קבוצת השווים, היפוך שעות שינה ומיעוט תרגול של משימות קשות יכולים להפוך בעצמם למנגנונים התפתחותיים.

מערכות קדם-מצחיות-סטריאטליות לומדות גם הרגלים. בתחילת למידה התוצאה שולטת מאוד בהתנהגות. עם חזרה ורמזים יציבים, השליטה יכולה לעבור לתגובות אוטומטיות יותר לגירוי. הדבר אינו ייחודי לקנאביס ואינו בלתי נמנע. אבל התנהגות המקלה במהירות או מתוגמלת חברתית, שנחזרת לאורך מעברים התפתחותיים, יכולה להיטמע בזמן שזהות ושגרה עדיין מקבלות צורה.

הבשלת ההיפוקמפוס וזיכרון

תת-אזורים בהיפוקמפוס והקשרים שלהם עם הקליפה ממשיכים להשתנות בגיל ההתבגרות. הזיכרון היחסי נעשה אסטרטגי יותר, ומערכות קדם-מצחיות מנחות יותר את הקידוד והשליפה. THC חריף פועל ישירות על מערכת מרכזית ללמידה בזמן שבית ספר, הכשרה מקצועית וחיים חברתיים מספקים זרמי מידע צפופים במיוחד. חשיפה אינה חייבת לשנות נירון לצמיתות כדי להיות בעלת משמעות אם היא פוגעת שוב ושוב בקידוד ברגעים מכריעים.

כאן נבדלים התמדה ביולוגית והתמדה תפקודית. הפרעה מולקולרית עשויה לחלוף בתוך שעות, אבל הלמידה שלא התרחשה נשארת חסרה. שינה ירודה בזמן גמילה יכולה לפגוע ביום הבא. ציון נמוך יכול לשנות מסלול לימודים. הקשר חדש עם קבוצת שווים יכול להגדיל גישה עתידית. השפעות קטנות וחולפות יכולות להצטבר דרך משוב.

תגמול, התפתחות חברתית וזהות

גיל ההתבגרות והבגרות המתהווה כוללים חקירה, כיוון חברתי חדש, חידוש, למידת מעמד, אינטימיות ועצמאות גדלה. רגישות לתגמול תלויה בהקשר, לא רק „גבוהה”. נוכחות בני גיל יכולה להגדיל סיכונים מסוימים וגם להגן מפני אחרים. קנאביס יכול להפוך לסמל שייכות, מקלט פרטי, טקס יצירתי או מעשה של הגדרה עצמית.

זהות חשובה מפני שקל יותר לחזור על התנהגות כאשר היא נעשית סיפור על העצמי. „אני משתמש מדי פעם” ו„אני אדם שזקוק לקנאביס כדי להיות אני” מארגנים את הבחירות הבאות בדרכים שונות. שיחה טיפולית התוקפת זהות עלולה לחזק מחויבות מתגוננת. סקרנות לגבי מה הקנאביס עושה עבור האדם פותחת לעיתים דרך מדויקת יותר לשיחה על המחיר שהוא גובה גם כן.

מערכות דחק ושינה

התבגרות מינית, הערכה חברתית, שינוי בתזמון הצירקדי, דרישות לימודים ומצוקה פועלים יחד עם ויסות הדחק. קנאביס יכול להפחית מצוקה נתפסת באופן חריף אצל חלק מן המשתמשים, אך THC גבוה יכול להגביר חרדה ושימוש חוזר יכול ליצור דיספוריה ונדודי שינה של גמילה. חוסר שינה כשלעצמו פוגע בוויסות רגשי, בקשב ומגביר חוויות דמויות־פסיכוזה. כך יכולה להיווצר לולאה: מצוקה מניעה שימוש; השימוש משנה ארכיטקטורה או תזמון של שינה; הפסקה משבשת שינה; והשיבוש נתפס כהוכחה שהשימוש הכרחי.

המערכת האנדוקנבינואידית משתתפת בהסתגלות לדחק. העובדה הזאת אינה קובעת את סימן ההשפעה של THC חיצוני חוזר. הפחתה קצרת טווח בעוררות ועלייה ארוכת טווח בסיכון לתלות יכולות להתקיים יחד. ההתפתחות הופכת את הלולאה לבעלת משקל רב יותר, מפני שאסטרטגיות התמודדות וציפיות עדיין נלמדות.

מה הדמיה מוחית יכולה לומר – ומה לא

מחקרי הדמיה מבניים ותפקודיים מדווחים על הבדלים קבוצתיים במדדים קדם־מצחיים, היפוקמפליים, סטריאטליים, צרברליים ורשתיים אצל מתבגרים ובוגרים צעירים המשתמשים בקנאביס. סקירות של כתשעים מחקרים או יותר מוצאות הטרוגניות רבה וללא חתימה יחידה ושחוזרת על עצמה של נגע (Lichenstein et al., 2022; Nosko et al., 2025; Ricci et al., 2026). ספרות מוקדמת הסתמכה לעיתים על מדגמים רוחביים קטנים, ניתוחים גמישים ובקרה לא מושלמת באלכוהול או בטבק.

עוקבות פרוספקטיביות גדולות משפרות את רזולוציית הזמן. במחקר של חמש שנים ב־799 מתבגרים, חשיפה מדווחת לקנאביס נקשרה לדלדול גדול יותר באזורים קדם־מצחיים עשירים בביטוי CB1 (Albaugh et al., 2021). זהו ממצא חשוב ותצפיתי. הידקקות קורטיקלית היא תהליך התפתחותי רגיל בעל כמה בסיסים תאיים אפשריים. הקשר אינו מוכיח ש־THC הרס את קליפת המוח, ולא ביסס מנגנון לפסיכוזה.

גם מאגרי נתונים גדולים יוצרים מלכודות חדשות: השפעה קטנה יכולה להיות יציבה סטטיסטית אך חסרת יכולת ניבוי לאדם; ניתוחים חוזרים של אותה עוקבה יכולים להיראות כשחוזרים עצמאיים; מי שלא השתמש בתחילת המחקר עשוי להתחיל מסיבות הקשורות למוח או להתנהגות קודמים. הדמיה חזקה ביותר כשהיא משולבת במדידה פרוספקטיבית, ברישום מראש, בפרטי מנה ובהתכנסות עם התנהגות – לא כאשר כתם צבעוני משמש פסק דין.

10. קנאביס לפני גיל 25: מה ידוע, ממה אנו חוששים, ומה עדיין איננו יודעים

מה ידוע

התחלה מוקדמת יותר קשורה לסבירות גבוהה יותר להפרעת שימוש בקנאביס בהמשך, במיוחד כאשר התנסות הופכת לשימוש שבועי או יומי. שימוש תכוף בגיל ההתבגרות מנבא השכלה נמוכה יותר ואי־השלמת לימודים בעוקבות פרוספקטיביות. THC חריף פוגע בלמידה בתקופת חיים שבה ללמידה כוח רב במיוחד לעצב את ההמשך. הסיכון הקשור לפסיכוזה מרוכז בדפוסי שימוש תכופים ועשירי THC ובאנשים בעלי פגיעות. מוחות בגיל ההתבגרות ממשיכים לעבור זיקוק הטרוגני, והמערכת האנדוקנבינואידית משתתפת באיתות התפתחותי (Leung et al., 2020; Chan et al., 2024; Rodrigues et al., 2024).

המשפטים האלה שונים בעוצמתם הסיבתית. פגיעה חריפה מבוססת בניסוי. הקשר בין שימוש סדיר מוקדם להפרעת שימוש בקנאביס נתמך היטב, אך כרוך בפגיעות משותפת. הקשרים להשכלה עקביים ומדורגים, אך נחלשים בחלקם במערכי מחקר השולטים במשפחה. תפקידי המערכת האנדוקנבינואידית בהתפתחות מבוססים היטב בבעלי חיים, ואילו ההשלכות האנושיות ארוכות הטווח של חשיפת מתבגרים ל־THC עדיין אינן מוגדרות במלואן.

האזהרה המבוססת ביותר נוגעת לדפוס, לא ליום הולדת: חשיפה מוקדמת יותר + חוזרת + עתירת **THC**, בייחוד בנוכחות תסמינים פסיכיאטריים, היסטוריה משפחתית, שיבוש שינה, טראומה או שימוש בכמה חומרים. חשיפה אחת בגיל שבע-עשרה ושימוש יומי עתיר THC מגיל ארבע-עשרה עד עשרים ושניים אינם בני השוואה מדעית.

ממה אנו חוששים

החשש המרכזי אינו ש-THC מקפיא את המוח בילדות. החשש הוא שהפרעה פרמקולוגית והתנהגותית חוזרת תשנה מסלול התפתחות באמצעות כמה ערוצים קטנים המחזקים זה את זה. כשלי קידוד חריפים יכולים להפחית למידה. שימוש יכול לארגן מחדש זמן וקבוצות שווים. סבילות יכולה לעודד עליית מנה. גמילה יכולה לגרום לתקופות פיכחות להרגיש גרוע יותר. הקלה יכולה להפוך לאסטרטגיית התמודדות דומיננטית. במערכות רגישות, THC גבוה יכול להגביר בולטות חריגה, פרנויה או תסמינים פסיכויים. כל מסלול עשוי להיות צנוע; יחד הם יכולים לשנות את המצב שבו אדם צעיר נמצא.

זוהי סינתזה של Flow Hijacked, לא שרשרת שהוכחה אצל כל משתמש. היא מתיישבת עם מדעי המוח ההתפתחותיים, עם למידת התמכרות ועם אפידמיולוגיה אורכית. יש לבחון אותה במחקרי אורך אינטנסיביים המודדים עוצמת מוצר, שינה, תסמינים, קוגניציה ומעברים חברתיים לפני ואחרי שינוי בחשיפה.

חשש שני הוא אובדן ערך האפשרות. בגיל ההתבגרות ובבגרות המתהווה מתקבלות החלטות שהשפעותיהן מצטברות: תעודות, חניכות, קשרים, מעבר מקום והשתתפות בטיפול. שיכרון תכופ אינו חייב ליצור ליקוי קוגניטיבי קבוע כדי לצמצם אפשרויות. ולהפך, הפחתת שימוש, טיפול בנדודי שינה, שינוי קבוצת שווים או מציאת שייכות בטוחה יותר יכולים להשיב אפשרויות. פגיעות התפתחותית והזדמנות התפתחותית הן שני צדדים של אותה גמישות.

מה עדיין איננו יודעים

אין גיל, תדירות או ריכוז THC בטוחים באופן אוניברסלי. איננו יודעים את ההשפעה ארוכת הטווח של רכזים מודרניים רבים, מפני שהתפוצה שלהם מאוחרת יותר מן העוקבות הקלאסיות. אין בידינו מדידה מדויקת של מנה מצטברת. ברוב המשתתפים איננו יודעים אילו הבדלי הדמיה קדמו לשימוש ואילו נמשכים לאחר הימנעות ארוכה. עדיין אי-אפשר לתרגם ציונים פוליגניים לייעוץ אישי אחראי מבחינה אתית. הבדלים הקשורים למין סבירים ולעיתים נצפים, אך אינם יציבים מספיק לכללים פשוטים.

גם לא ידוע איזה חלק מן הקשר להשכלה מקורו בשיכרון ביולוגי, בשינה, בבחירת בני גיל, בהתרחקות מבית הספר, בהפללה, בפגיעות משפחתית או בסיבתיות הדדית. היחסים כנראה שונים בין אנשים ובין הקשרים מדיניים. מחקרי תאומים משותפים מציעים שגורמים גנטיים ומשפחתיים משותפים מסבירים חלק מכמה קשרים קוגניטיביים והשכלתיים (Jackson et al., 2016). אין הם מוכיחים ששימוש יומי עתיר THC בגיל ההתבגרות אינו מזיק; תאומים שאינם תאומים בחשיפה עדיין יכולים להיות שונים במצוקה שאינה משותפת, המדידה גסה וחשיפה קיצונית נדירה.

סיכון יחסי, סיכון מוחלט והאדם היחיד

תקשורת סיכון צריכה להתחיל בקו הבסיס. אם תוצאה מתרחשת אצל 1 מתוך 100 אנשים דומים שלא נחשפו והחשיפה מכפילה את הסיכון, הסיכון בקרב הנחשפים הוא בקירוב 2 מתוך 100: עלייה יחסית של 100%, ועלייה מוחלטת של נקודת אחוז אחת. אם סיכון הבסיס הוא 10 מתוך 100, אותו סיכון יחסי פירושו כ-20 מתוך 100 ועלייה של עשר נקודות. יחס סיכויים אינו יחס סיכונים, במיוחד כאשר התוצאה שכיחה, ואי-אפשר להמיר אותו בלי קו בסיס והנחות.

להפרעה פסיכוטית אין מספר מוחלט יחיד החוצה מדינות, הגדרות חשיפה, גילאים, זמני מעקב, היסטוריה משפחתית ועוצמה. הסיכוי המצטבר באוכלוסייה להפרעה בספקטרום הסכיזופרניה הוא בסדר גודל של

אחוז אחד, בעוד חוויות פסיכוטיות חולפות שכיחות הרבה יותר. שימוש יומי עתיר THC יכול להיות קשור ליחס סיכויים גבוה פי כמה לאפיזודה פסיכוטית ראשונה בנתוני מקרה-ביקורת, אך אין פירוש הדבר שרוב המשתמשים היומיים מפתחים סכיזופרניה או שקנאביס מסביר כל מקרה. אצל אדם בעל פגיעות משפחתית או קלינית גבוהה, הסיכון המוחלט עשוי להיות גבוה באופן משמעותי מן הממוצע באוכלוסייה.

גם בהפרעת שימוש בקנאביס המכנה משנה. מטא-אנליזה העריכה שכ-22% מן האנשים שהשתמשו בקנאביס עמדו בקריטריונים להפרעה במחקרים שנכללו; ההערכות היו גבוהות יותר אצל צעירים ומשתמשים סדירים, ובכמה מדגמים של צעירים בשימוש סדיר שיעור התלות הגיע לכשליש (Leung et al., 2020). אומדן אמריקאי חדש מצא הפרעת שימוש בשנה האחרונה אצל כ-30% מן המשתמשים בשנה האחרונה, ברובה קלה או בינונית (Choi et al., 2024). אלה אומדני אוכלוסייה עם הגדרות ותקופות סקר משתנות, לא תחזית שכל התנסות תהפוך להתמכרות.

מסקנה מדעית מעשית

אין צוק קסום בגיל עשרים וחמש. יש מדרג מוצדק של זהירות. דחיית ההתחלה משמרת זמן ללמידה ולזיקוק מעגלים ומפחיתה את מספר השנים שבהן דפוס יכול להסלים. הימנעות משימוש תכופ וממוצרים עתירי THC חשובה יותר מהתייחסות לכל חשיפה כשקולה. פרנויה חדשה, הזיות, עלייה קשה במצב הרוח, קריסה בתפקוד לימודי, חוסר יכולת להפחית או שימוש שהפך תנאי לשינה או להישרדות רגשית הם סימני אזהרה — לא פגמי אופי.

אצל צעיר שכבר משתמש, מוחלטות מאיימת עלולה לחזור כבומרנג כאשר היא מתנגשת בחוויה. שיחה טובה יותר היא מדויקת: איזה מוצר? כמה THC? באיזו תדירות? מה השתנה בשינה, בזיכרון, במוטיבציה, בחרדה, בקשרים או בשליטה? מה קורה בזמן הפסקה? האם השימוש פותר בעיה שיש לה טיפול אחר? דיוק אמין יותר מאסון.

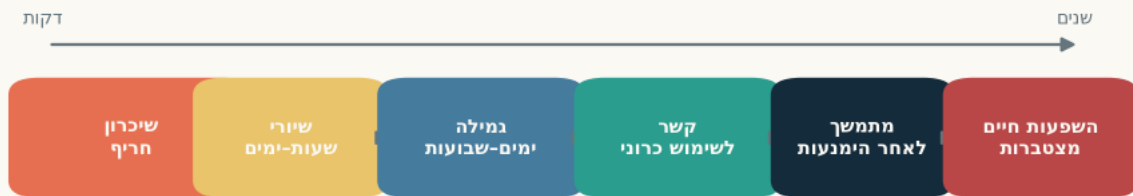
11. קוגניציה, מוטיבציה, השכלה והתאוששות

שישה שעונים של השפעה קוגניטיבית

טענות על „נזק קוגניטיבי ארוך טווח” מערבבות לעיתים שישה חלונות זמן. שיכרון חריף הוא פרק ההשפעה הישירה. השפעה ישירית היא הזמן המאוחר שבו השיכרון דעך אך הביצוע אולי טרם חזר במלואו. השפעת גמילה מופיעה לאחר הפסקת חשיפה חוזרת ועשויה לנבוע מחוסר שינה, עצבנות או כמיהה. קשר לשימוש כרוני משווה אנשים בעלי היסטוריות שונות, לעיתים בלי תקופת הימנעות מספקת. השפעה מתמשכת נשארת לאחר תקופה מאומתת המספיקה לפינוי השפעות חריפות וגמילה. תוצאה התפתחותית כוללת למידה שהוחמצה ואפשרויות חיים שהשתנו גם אם ביצוע מעבדתי מתאושש.

שישה שעונים של טענה קוגניטיבית

הזמן מן החשיפה משנה את משמעות הליקוי הנצפה.



מחקר בלי זמן מאומת מן השימוש אינו יכול למקם את ממצאו על הציר.

תוצאות תפקודיות יכולות להישאר אחרי חלוף ההשפעה הפרמקולוגית; אין להניח התמדה בלי מערך הימנעות הולם.

תרשים 10. השפעות קוגניטיביות לפי חלון זמן. השפעות חריפות, שיוריות, הקשורות לגמילה, הקשורות להיסטוריה כרונית, מתמשכות ומצטברות עונות על שאלות שונות. מחקר שאינו מאמת את הזמן מן השימוש אינו יכול למקם את הליקוי שנצפה על ציר הזמן הזה.

פגיעה חריפה של THC בלמידה אפיזודית, בזיכרון עבודה, בקשב, במהירות עיבוד, בבקרה מעכבת ובביצוע פסיכומוטורי נתמכת בניסויים מבוקרים ובסקירות. גדלי ההשפעה משתנים לפי מנה ומשימה. למידה מילולית וזיכרון מידי הם מן התחומים העקביים יותר. קשב מפוצל מורכב ומשימות הקשורות לנהיגה נשארים חשופים גם כאשר זמן תגובה פשוט נראה תקין (Broyd et al., 2016).

זיכרון עבודה וזיכרון אפיזודי

זיכרון עבודה הוא משטח עבודה זמני, לא קופסת אחסון. הוא שומר מטרות ותוצאות ביניים פעילות בזמן שהסחות מתחרות. THC יכול להפחית דיוק ולהגדיל רגישות להפרעה. בלמידה אפיזודית, הבעיה הגדולה ביותר היא לעיתים הקליטה: פחות מידע מקודד ביעילות. לכן ליקוי בשליפה מאוחרת יכול לשקף רישום לקוי, לא שכחה מואצת של עקבה שלמה.

להבחנה יש משמעות מעשית. קריאה חוזרת תחת השפעה יכולה ליצור היכרות בלי למידה עמידה. שיחה יכולה להרגיש קוהרנטית בעוד הפרטים אינם נקשרים. לומד יכול לפצות בהאטה, אך הפיצוי צורך קיבולת ועלול להיכשל בלחץ. חשיפה תכופה המתרחשת בזמן לימוד ערב או שיעורי בוקר יכולה ליצור דפוס תפקודי גדול יותר מהשפעת מבחן יחיד.

קשב, עיכוב וקבלת החלטות

קשב מתמשך דורש ניטור לאורך זמן; קשב מפוצל דורש ניהול דרישות מקבילות; עיכוב דורש דיכוי תגובה דומיננטית; קבלת החלטות משלבת ערכים, איזודאות ועיכוב. THC יכול להשפיע על כל אחד מהם, אך שום משימה אינה מודדת תהליך טהור. תגובה איטית יכולה לשפר דיוק בניסוי אחד וליצור סכנה בעולם האמיתי. משתמשים מנוסים עשויים לאמץ זהירות מפצה ובה בעת להחמיץ אירוע בלתי צפוי.

הממצאים המעבדתיים על נטילת סיכונים מעורבים. קנאביס אינו הופך באופן אמין כל אדם למקבל החלטות פזיז. פגיעה חריפה יכולה במקום זאת להרעיש עדכון, לצמצם קשב או להגביר הסתמכות על רמזים מידיים ובולטים. גם מוטיבציה מתנגדת לסיסמה. הסטריאוטיפ של „תסמונת א־מוטיבציונית” מערבת שיכרון, דיכאון, עוני, ניתוק מלימודים וברירה. ראיות ניסוי ואורך מציעות שינוי אפשרי בעיבוד תגמול ובמאמץ אצל חלק מן המשתמשים הכבדים, לא הרס אוניברסלי של שאפתנות (Skumlien et al., 2021).

מה מוצאת מטא-אנליזה

המטא-אנליזה של Scott ועמיתיו משנת 2018 איחדה 69 מחקרים, ובהם 2,152 מתבגרים ובוגרים צעירים בשימוש תכוף או כבד ו־6,575 משתתפי השוואה. הקשר הקוגניטיבי הכולל היה קטן, בערך הבדל ממוצע מתוקנן של -0.25 . חשוב מכך: במחקרים שדרשו יותר מ־72 שעות של הימנעות, הקשר הממוצע הצטמצם לכ־ -0.08 ולא היה מובהק סטטיסטית. הטיית פרסום ואיכות המחקר השפיעו גם הן על ההערכות (Scott et al., 2018).

הממצא שולל שתי סיסמאות. הוא אינו תומך ב„קנאביס הורס את הקוגניציה” כהשפעה גדולה ואוניברסלית. הוא גם אינו תומך ב„אין כל חשש קוגניטיבי”. ממוצע קטן יכול להכיל השפעות משמעותיות יותר בתת־קבוצות של שימוש כבד, התחלה מוקדמת או פגיעות. 72 שעות עשויות להסיר חלק גדול מן ההשפעה החריפה והשיורית, אך לא כל גמילה או חשש ממטבוליטים אגורים. הממתן לא היה ניסוי אקראי בהימנעות. ותוצאות השכלתיות יכולות להתמיד גם כשהציון הניורופסיכולוגי משתפר.

מטא-אנליזה יורשת גם את חולשת החשיפה במחקרים שלה. „שימוש תכוף” יכול לציין תדירויות, עוצמות, דרכים ומשכים שונים. עוקבה שהשתמשה בפרח חלש יותר לפני עשרות שנים אינה עונה במלואה על שאלה בדבר רכזים בני זמננו. אומדנים טובים יותר דורשים חשיפה ברמת מיליגרם או סמן ביולוגי, מדידות קוגניטיביות חוזרות וקו בסיס לפני ההתחלה.

הימנעות והתאוששות

התאוששות תלויה בתחום ובאדם. השפעות חריפות חולפות עם דעיכת פעולת הסם. השפעות שיוריות משתפרות בדרך כלל בתוך שעות עד ימים. הפרעת שינה של גמילה יכולה לפגוע זמנית בקשב. מטא-אנליזות ומחקרי הימנעות מנוטרת מראים לעיתים קרובות שיפור לאורך ימים עד שבועות, במיוחד בלמידה מילולית. זמינות קולטני CB1 יכולה לחזור במידה ניכרת באותו סדר זמן במדגמי PET קטנים.

קשה יותר לבסס ליקויים מתמידים. עוקבות ארוכות טווח אחדות מדווחות על ירידה הקשורה לשימוש כבד ומתמיד, בעוד השוואות בין תאומים ובין אחים מחלישות קשרים רבים. קוגניציה שקדמה לשימוש, השכלה, טבק, חומרים אחרים ונשירה מן המחקר משנים. הסינתזה הכנה ביותר היא שהבדלים קוגניטיביים ממוצעים רבים קטנים והפיכים לפחות בחלקם, בעוד חשיפה כבדה ומתמשכת שהחלה מוקדם עשויה לשאת סיכון גדול יותר ואינה מיוצגת היטב ב„שימוש אי פעם”. שום מחקר אינו יכול להבטיח התאוששות מלאה לכל היסטוריית חשיפה; אף מחקר גם אינו מצדיק לומר לכל משתמש שנגרם נזק מוחי קבוע.

השכלה אינה מבחן IQ

שימוש בקנאביס בגיל ההתבגרות מנבא אי־השלמת לימודים, פחות הסמכות והישגים השכלתיים נמוכים יותר בעוקבות אורך משולבות, עם קשרים חזקים יותר בתדירות גבוהה (Chan et al., 2024). הסיבתיות מעורבת. בעיות התנהגות מוקדמות, מצוקה משפחתית, רשתות חברתיות, טבק ואלכוהול, מחלת נפש והתרחקות קודמת מן הלימודים מנבאים גם שימוש וגם תוצאה השכלתית. הרחקה מבית הספר או ענישה פלילית יכולות אף הן לתווך נזק.

אך ערבוב שיורי אינו הופך את הקשר לחסר משמעות. שיכרון בזמן הוראה, פגיעה בקידוד, שינוי שגרה, שיבוש שינה ותלות הם מסלולים סיבתיים סבירים. גם ההשכלה יכולה לשנות שימוש באמצעות קבוצות

השווים והזדמנויות. המערכת הדדית. התערבות מועילה עשויה להידרש לטפל יחד בלימוד, בשינה, בחרדה, בשייכות ובשימוש.

מוטיבציה בלי בוז

כאשר אדם נראה „חסר מוטיבציה“, כמה מנגנונים עשויים להסתתר תחת שיפוט אחד. דיכאון יכול להחליש ציפייה לתגמול. ADHD יכול להקשות על שימור מטרות מאוחרות. קנאביס יכול לספק הקלה או עניין מידיים ואמינים. גמילה יכולה לשטח זמנית תגמולים רגילים. תגמול קל וחוזר יכול להפחית נכונות לשאת שעמום. סביבה חברתית יכולה להפסיק להציע חלופות אמינות. אף אחד מן המנגנונים אינו „עצלנות“ כמהות.

פרשנות Flow Hijacked: התנהגות נעשית דומיננטית כאשר הערך החזוי שלה מקבל שוב ושוב אישור בטווח הקצר בעוד תגמולים איטיים יותר נשארים לא ודאיים. ההשוואה הרלוונטית אינה בין קנאביס לבין „חיים בריאים“ מופשטים, אלא בין קנאביס עכשיו לבין האפשרויות שהאדם מצפה שיעבדו. טיפול מתחזק כאשר הוא בונה מסלולים מתחרים שאפשר להאמין בהם, ולא רק מחסיר את הסם.

הסינתזה ההתפתחותית

המוח המתפתח אינו זכוכית ואינו אבן. הוא גמיש, עמיד, הטרוגני ופגיע דווקא משום שהוא לומד. THC יכול לפגוע באופן חריף בתפקודים מרכזיים ללמידה הזאת. שימוש מוקדם וחוזר קשור לסיכוני הפרעת שימוש, השכלה, קוגניציה ופסיכיאטריה, בייחוד בתדירות ובעוצמה גבוהות. פגיעות משותפת מסבירה חלק מן הדפוסים, לא בהכרח את כולם. השפעות קוגניטיביות נמדדות רבות משתפרות בהימנעות; חוויות שהוחמצו והרגלים שהתבססו עשויים לדרוש תיקון פעיל.

לכן המסר הראוי אינו „חכו עד שהמוח יגמר בגיל עשרים וחמש“ וגם לא „הגיל הוא תעמולה“. המסר הוא: דחייה נותנת למערכת המתפתחת יותר זמן ומפחיתה הזדמנות מצטברת להסלמה; תדירות וחשיפה ל־THC חשובות; הפגיעות אינה אחידה; התאוששות שכיחה דיה להצדיק תקווה; ואי־הוודאות גדולה דיה לדרוש צניעות.

חלק ד – פסיכოזה, מצב רוח, תלות והצורך הנלמד

12. פסיכוזה: לא סיבה אוניברסלית ולא צופה מן הצד

ארבע תופעות שחייבים להפריד

אדם תחת השפעה יכול לפרש לרגע קול באופן שגוי ולשמור על תובנה. אדם אחר יכול לחוות פרנויה עזה, לשמוע או לראות דברים שאחרים אינם חווים, או לחשוב באופן לא מאורגן. שלישי עשוי לעמוד בקריטריונים להפרעה פסיכוטית המושרת בקנאביס, עם תסמינים בולטים קלינית החורגים משיכרון רגיל. רביעי עלול לפתח מחלה בספקטרום הסכיזופרניה, ובה פסיכוזה מתמשכת או חוזרת, תסמינים שליליים וירידה בתפקוד. התופעות חופפות, אך אינן מילים נרדפות.

THC יכול ליצור תסמינים חולפים דמויי-פסיכוזה בניסויים מבוקרי פלצבו. זוהי ראייה סיבתית מבוססת להשפעה חריפה. במחקרי אורך רבים שימוש בקנאביס מקדים הפרעה פסיכוטית, והקשר גדל עם התדירות. במחקרי מקרה-ביקורת, שימוש יומי עתיר THC קשור ליחסי סיכויים גבוהים במיוחד. לאחר פסיכוזה המושרת בקנאביס קיים שיעור מעבר ניכר לאבחנה בספקטרום הסכיזופרניה. המשך שימוש לאחר אפיזודה פסיכוטית ראשונה מנבא מעידה פסיכוטית. שום מערך מחקר יחיד אינו פותר את כל ההטיות, אך ההתכנסות חזקה ממתאם בודד (Hindley et al., 2020; Marconi et al., 2016; Di Forti et al., 2019; Murrie et al., 2020; Schoeler et al., 2016).

תנאי הגבול חשובים לא פחות. קנאביס אינו תנאי הכרחי לסכיזופרניה: מטופלים רבים מעולם לא השתמשו. הוא אינו תנאי מספיק: רוב המשתמשים, ובהם משתמשים תכופים, אינם מפתחים סכיזופרניה. סכיזופרניה הטרוגנית ומושפעת מגורמים גנטיים וסביבתיים רבים. המודל הסביר ביותר הוא ש-THC יכול להיות אחד מרכיבי הסיכון הסיבתי – לזרז, להגביר או להקדים מחלה במערכות פגיעות מסוימות.



תרשים 11. טריאנגולציה של קנאביס ופסיכוזה. מתן מבוקר של THC מוכיח אפשרות לתסמינים חריפים; סדר זמנים אורכי ומנה-תגובה תומכים בניבוי; דפוסי עוצמה גבוהה והפסקה מוסיפים סגוליות; גנטיקה מראה פגיעות משותפת ודיוכיוניות אפשרית. שום חץ אינו אומר שקנאביס הכרחי או מספיק לסכיזופרניה.

הגשר הניסויי

במחקרי מתן מבוקר THC מעלה לעומת פלצבו ציונים כלליים, חיוביים ושליילים של תסמינים דמויי פסיכוזה. במטא-אנליזה של 15 מחקרים ו-331 משתתפים נראו גדלי השפעה מתוקננים ממוצעים ניכרים (Hindley et al., 2020). אצל מבוגרים שעברו סינון התסמינים בדרך כלל חולפים. הניסויים מראים ש-THC יכול לגרום למצב פסיכוטומימטי; הם אינם משחזרים שנות חשיפה התפתחותית ואינם מאבחנים סכיזופרניה.

פרנויה יכולה לצמוח מבולטות משתנה, חרדה, חוויות חריגות, פגיעה בזיכרון עבודה ואיזודאות לגבי כוונות של אחרים. דופמין רלוונטי אך אינו מתג יחיד. השפעות CB1 של THC יכולות לשנות בקרה GABA-ארגית וגלוטמטרגית על נוירוני דופמין במוח האמצעי; סינתזה עדכנית מצביעה על נקודות מפגש בין חשיפה לקנאביס לבין אי-תפקוד דופמינרגי הקשור לפסיכוזה (Ahrens et al., 2025). הדרך מן הקולטן למחשבת השווא עוברת ברשת ותלויה בתנאים.

מנה-תגובה, תדירות ועוצמה

מטא-אנליזה של עשרה מחקרים משנת 2016 מצאה שקטגוריית השימוש הכבדה ביותר הייתה קשורה ליחס סיכויים של 3.90 לתוצאות הקשורות לפסיכוזה לעומת אי-שימוש (רווח סמך 95%: 2.84–5.34) (Marconi et al., 2016). הקטגוריות היו שונות בין המחקרים, ויחס סיכויים אינו הסתברות מוחלטת. עם זאת, המדרג מתנגד להסבר המבוסס רק על עצם ההתנסות אי פעם.

במחקר המקרה-ביקורת הרב-מרכזי EU-GEI גויסו 901 אנשים עם אפיזודה פסיכוטית ראשונה ו-1,237 נבדקי ביקורת באחד-עשר אתרים באירופה ובברזיל. בהשוואה לאי-שימוש, שימוש יומי היה קשור ליחס סיכויים מתוקנן של 3.2, ושימוש יומי בסוג קנאביס שהוגדר מקומית עתיר עוצמה — ליחס של 4.8 (Di Forti et al., 2019). עוצמת המוצר הוסקה מסוגי שוק מקומיים ומדיווח עצמי ולא נמדדה כימית בכל אירוע. נותרו הטיית זיכרון, ברירה וערבוב שיורי. גודל הקשר, דפוס המנה והעקביות עם השפעת THC חריפה הופכים את הממצא לחשוב קלינית בלי להפוך אותו לתחזית אישית.

EU-GEI העריך שברי סיכון מיוחסים לאוכלוסייה של 20.4% לשימוש יומי ושל 12.2% לשימוש עתיר עוצמה בכל האתרים, עם הערכות גדולות יותר באתרים מסוימים. PAF שואל איזה חלק מן המחקרים אולי לא היה מתרחש בעולם נגדי ללא החשיפה, אם המודל וההנחות הסיבתיות נכונים. הוא אינו ההסתברות שקנאביס גרם לפסיכוזה של אדם מסוים. הוא גם תלוי בשכיחות המקומית: אותה השפעה יחסית מייצרת עומס אוכלוסייה גדול יותר במקום שבו החשיפה שכיחה.

הראיות הספציפיות לעוצמה חזקות ביותר לפסיכוזה ולהפרעת שימוש בקנאביס, אך עדיין אינן מושלמות. „עוצמה גבוהה” הוגדרה בספים שונים, רכזים בני זמננו אינם מיוצגים היטב בעוקבות ותיקות, ותדירות קשורה להעדפת עוצמה. ובכל זאת, טעות שווה היא להתייחס לרכז עתיר THC כשקול אפידמיולוגית לפרח דל עוצמה. THC הוא המרכיב הפסיכוטומימטי החריף, והמנה שהגיעה לגוף שייכת למודל הסיבתי.

גיל התחלה והקדמת המחלה

אצל אנשים שפיתחו פסיכוזה, שימוש בקנאביס נקשר להופעה מוקדמת בכ-2.7 שנים במטא-אנליזה של 83 מחקרים ו-8,167 משתתפים (Large et al., 2011). הופעה מוקדמת יותר יכולה לשקף זירוז אצל אדם פגיע, ניטור רב יותר, חומרים אחרים או שינויים מקדימים למחלה שהגבירו שימוש. הממצא מתיישב עם האפשרות שקנאביס מקדים מחלה שאולי הייתה מופיעה מאוחר יותר, אך אינו מוכיח שכל אדם שנפגע היה מפתח אותה בכל מקרה.

מודל „רכיב הסיבה” חשוב קלינית. הקדמת פסיכוזה בכמה שנים יכולה לקטוע לימודים, עבודה וקשרים בתקופה מכרעת גם אילו השכיחות לאורך החיים הייתה נותרת זהה. אצל חלק מן האנשים קנאביס עשוי

לתרום לאפיזודה שלא הייתה מתרחשת אחרת. נתוני אוכלוסייה אינם יכולים לזהות איזה עולם נגדי נכון לאדם היחיד.

פסיכוזת המושרת בקנאביס ומעבר

הפרעה פסיכוטית המושרת בקנאביס אינה בהכרח אירוע חולף וסגור. מטא-אנליזה מ-2020 העריכה מעבר לסכיזופרניה לאחר פסיכוזת המושרת בקנאביס בכ-34%, שיעור גבוה מזה של כמה פסיכוזות המושרות בחומרים אחרים (Murrie et al., 2020). הערכות מרשמים משתנות לפי משך מעקב, פרקטיקה אבחנית ואוכלוסייה, ולעיתים קרובות יותר לאחד מחמישה. המעבר אינו בלתי נמנע, ולעיתים האבחנה חושפת הפרעה ראשונית מתהווה ולא יוצרת אותה.

לכן התגובה הקלינית הנכונה אינה הרגעה ש"זה היה רק הקנאביס", וגם לא פטליזם שלפיו סכיזופרניה ודאית. היא מעקב, הפחתת חשיפה, ייצוב שינה, הערכת חומרים ותסמיני מצב רוח נוספים, מעורבות משפחה כשמתאים וגישה מהירה לטיפול בפסיכוזת מוקדמת. הזיות מתמשכות, מחשבות שווא, בלבול חמור, חוסר יכולת לישון, התנהגות מסוכנת או שינוי תפקודי בולט מחייבים הערכה דחופה.

גנטיקה וסיבתיות הפוכה

סכיזופרניה היא פוליגנית מאוד. אותן פגיעויות גנטיות והתפתחותיות יכולות להשפיע על חיפוש ריגושים, קושי חברתי, מצוקה והסבירות להתחיל קנאביס. מחקרי רנדומיזציה מנדלית מוצאים לעיתים קרובות כיוון חזק ועקבי יותר מפגיעות לסכיזופרניה להתחלת שימוש, בעוד כמה מהם תומכים גם בכיוון מקנאביס לסכיזופרניה (Gage et al., 2017; Vaucher et al., 2018; Pasmann et al., 2018). כלים המבוססים על שימוש לאורך החיים עשויים לשקף פגיעות התנהגותית כללית ואינם ממדלים היטב שימוש יומי עתיר THC.

בניתוח גדול של EU-GEI ושל UK Biobank, סיכון פוליגני לסכיזופרניה ושימוש כבד בקנאביס תרמו כל אחד באופן עצמאי; לא זוהתה אינטראקציה כופלית. ב-EU-GEI שימוש יומי עתיר THC נותר קשור לאפיזודה ראשונה גם לאחר התאמה לציון, ביחס סיכויים של כ-5.09 (Austin-Zimmerman et al., 2024). איזיהוי אינטראקציה אינו אומר שפגיעות אינה רלוונטית. אינטראקציה תלויה בסולם סטטיסטי, בעוצמה, ביכולת העברת הציון ובמדידת החשיפה. היסטוריה משפחתית ותסמינים קודמים נשארים שימושיים קלינית גם כאשר ציון פוליגני נוכחי אינו כזה.

המשך שימוש, הפסקה ופרוגנוזה

אצל אנשים לאחר אפיזודה פסיכוטית ראשונה, המשך שימוש בקנאביס קשור ליותר מעידות פסיכוטיות, אשפוזים והיענות ירודה; דפוסים תכופים וחזקים יותר נראים גרועים יותר. מי שמפסיקים נוטים למסלולים טובים יותר, אף שחומרת המחלה והיציבות החברתית יכולות להשפיע גם על היכולת להפסיק וגם על התוצאה (Schoeler et al., 2016).

ניתוח EU-GEI משנת 2025 מצא שיחס הסיכויים להפרעה פסיכוטית התקרב לזה של מי שלא השתמשו לאחר כ-37 שבועות מן ההפסקה, עם עלייה ממושכת יותר אצל כמה משתמשים תכופים במוצרים עתירי עוצמה (Bond et al., 2025). זהו ממצא מעודד וראשוני. זיכרון מועד ההפסקה, הטיית שורדים ומערך רטרוספקטיבי מונעים הבטחה להחלמה בתוך 37 שבועות. המסר העמיד פשוט יותר: חשיפה נמשכת לאחר פסיכוזת היא סמן סיכון שניתן לשנות, והפחתה ראויה לתמיכה ולא לבושה.

13. חרדה, דיכאון, דו־קוטביות ואובדנות הן שאלות שונות

חרדה ופאניקה

THC חריף יכול לעורר חרדה ופאניקה, במיוחד במנה גבוהה, בסביבה לא מוכרת או אצל אדם שכבר הגיב ברגישות. אין לערבב את ההשפעה הסיבתית החריפה הזאת עם השאלה אם קנאביס יוצר הפרעת חרדה כרונית. מחקרים פרוספקטיביים מראים לאחר התאמה קשרים קטנים או לא עקביים לחרדה בהמשך, ושימוש עצמי להקלה שכח (Xue et al., 2021; Beletsky et al., 2024).

הפרעות חרדה שונות עשויות להיקשר לשימוש אחרת. חרדה חברתית יכולה להניע שימוש לפני מפגש. פאניקה יכולה להתחיל מתחושות גוף בשיכון. חרדה מוכללת יכולה להקדים שימוש לילי ולהחמיר בגמילה. עוררותיתר או סיוטים הקשורים ל-PTSD יכולים להניע חיפוש הקלה. מחקר המאחד את כל הפנוטיפים מאבד את המנגנון.

CBD אינו תשובה סגורה. ניסויים חריפים קטנים במנות גדולות הפיקו אותות נוגדי חרדה, אך הראיות הקליניות המבוקרות מועטות והטרוגניות. מוצרים המכילים THC יכולים להחמיר חרדה. מוצרי צריכה עשויים להכיל הרבה פחות CBD מן הניסויים ולעיתים מכילים גם THC. אדם שחרדתו פוחתת מיד עדיין יכול לפתח לולאת חיזוק; מי שהפאניקה שלו מתחילה ב-THC קיבל סיבה ישירה להימנע מחשיפה נוספת.

דיכאון

שימוש בקנאביס בגיל ההתבגרות קשור לדיכאון מאוחר יותר במטא־אנליזה פרוספקטיבית. Gobbi ועמיתיו איחדו אחד־עשר מחקרים ובהם 23,317 משתתפים והעריכו יחס סיכויים של 1.37 לדיכאון בבגרות הצעירה (Gobbi et al., 2019). זהו קשר יחסי צנוע, לא הוכחה שקנאביס גרם לכל אפיזודה. תסמיני מצב רוח קודמים, מצוקה, גורמי משפחה, טבק, אלכוהול והתרחקות ממסגרות יכולים לערבב. גם תסמיני דיכאון יכולים להגביר שימוש בהמשך.

המנגנונים יכולים לפעול בשני הכיוונים. שיכון יכול ליצור מרחק זמני מהרהורים חוזרים. שימוש תכוף יכול לשבש שגרה או שינה, להגדיל הימנעות וליצור קונפליקט. גמילה יכולה ליצור דיספוריה. אובדן הזדמנויות יכול להחמיר מצב רוח. ולהפך, מהלך דיכאוני שאינו מטופל יכול להניע הסלמה בטיפול עצמי. היחידה הקלינית היא לולאה, לא חץ חד־כיווני.

הספקטרום הדו־קוטבי ומאניה

שימוש בקנאביס והפרעת שימוש קשורים במחקרי תצפית לתסמינים מאניים, להופעת דו־קוטביות, למהלך גרוע יותר, לאשפוז ולחזרה. כמה אומדנים משולבים נמצאים בטווח פי שניים עד פי שלושה, אך איכות מחקר והטרוגניות מגבילות דיוק סיבתי (Gibbs et al., 2015; Maggu et al., 2023; Sorkhou et al., 2024). אימפולסיביות, חוסר שינה, רגישות לתגמול ושימוש בחומרים אחרים יכולים להקדים גם שימוש וגם מאניה. אנשים עשויים להשתמש בזמן עלייה מקדימה במצב הרוח, מפני שחיפוש ריגוש וביטחון כבר עלו.

שיבוש שינה, בולטות והשפעות פסיכוטומימטיות מ-THC מצדיקים זהירות מיוחדת אצל אדם עם הפרעה דו־קוטבית או מאניה בעבר. ירידה חדשה בצורך בשינה, דיבור לחוץ, גדלות, אי־שקט, התנהגות מסוכנת או פסיכוזה מצריכים הערכה קלינית בזמן. אין להניח שקנאביס הוא הסיבה היחידה; אין לבטל אותו כלא רלוונטי.

מחשבות אובדניות וניסיונות

שימוש בקנאביס והפרעת שימוש קשורים למחשבות אובדניות ולניסיונות בכמה אוכלוסיות. במטא־אנליזה של שימוש בגיל ההתבגרות הוערך יחס סיכויים של 1.50 למחשבה אובדנית ושל 3.46 לניסיון אובדני

בבגרות הצעירה (Gobbi et al., 2019). אומדן הניסיון נוגע לתוצאה נדירה יותר ופגיע לערוב שיוירי ולאי-דיוק. דיכאון, טראומה, אימפולסיביות, כאב, מצוקה חברתית ושימוש בכמה חומרים יכולים להניע גם חשיפה וגם סיכון.

הראיות אינן מבססות מסלול ישיר ופשוט מקנאביס להתאבדות. הן כן קובעות ששימוש כבד או הפרעת שימוש אצל אדם אובדני רלוונטיים קלינית. שיכון יכול לפגוע בשיפוט; גמילה יכולה להחמיר שינה ומצב רוח; אלכוהול במקביל יכול להגביר הסרת עכבות. שאלות ישירות על כוונה, תוכנית, גישה לאמצעים ותמיכות מגינות מועילות יותר מוויכוח על סיבה יחידה. כוונה אובדנית מיידית היא מצב חירום בלי קשר לסיפור הסיבתי.

אשפוז פסיכיאטרי

פניה לחדר מיון ואשפוז יכולים להתרחש בעקבות פאניקה, שיכון חמור, הקאות, פסיכוזה, מאניה, פציעה או חשיפה משולבת. נתונים מנהליים מראים עלייה במפגשים הקשורים לקנאביס בכמה שווקים שעברו לגליזציה, במיוחד עם מוצרים עתירי עוצמה ומוצרים אכילים, אך הקידוד והניטור משתנים לאורך זמן. רישום קנאביס באבחנה אינו מוכיח שהקנאביס גרם לכל האשפוז. הוא כן מזהה מוצר ודפוס שימוש שראוי להגדיר.

הסינתזה הפסיכיאטרית אינה סימטרית. הראיות חזקות ביותר לתסמינים חריפים דמויי-פסיכוזה וליחס תורם להפרעה פסיכוטית תחת חשיפה תכופה ועשירת THC. הן מעורבות יותר לחרדה ולדיכאון כרוניים, ואילו הקשרים למהלך דו־קוטבי ולאובדנות דורשים תשומת לב קלינית בלי טענות סיבתיות פשטניות. „בריאות הנפש” היא קופסה רחבה מדי.

14. הפרעת שימוש בקנאביס: כשאפשרות הופכת ללולאה מנהלת

התמכרות אפשרית, שכיחה מספיק כדי לשנות, ואינה בלתי נמנעת

קנאביס יכול למכר. הכחשה מחייבת התעלמות מסבילות, מתסמונת גמילה ניתנת לשחזור, מכמיהה, מניסיונות חוזרים שלא הצליחו להפחית, מהמשך שימוש למרות תוצאות ומחייים של מי שפונים לטיפול. גם הטענה שכל משתמש יתמכר שגויה. הסיכון מתפלג וקשור מאוד לתדירות, לגיל ההתחלה, לעוצמת המוצר, לפגיעות ולהקשר.

האבחנה Cannabis Use Disorder ב-DSM-5-TR מבוססת על לפחות שניים מאחד-עשר קריטריונים בתוך שנים-עשר חודשים. הקריטריונים כוללים שימוש בכמות גדולה או למשך ארוך מן המתוכנן; מאמצים שלא הצליחו להפחית; זמן רב בהשגה, בשימוש או בהתאוששות; כמיהה; כשל בתפקידים מרכזיים; בעיות חברתיות או בין-אישיות; ויתור על פעילויות; שימוש מסוכן; המשך למרות נזק גופני או נפשי; סבילות; וגמילה. שניים או שלושה קריטריונים מציינים הפרעה קלה, ארבעה או חמישה בינונית, ושישה ומעלה חמורה.

המספר אינו ציון מוסרי. סבילות וגמילה לבדן יכולות להופיע בטיפול רפואי מפוקח כראוי ואינן מעידות אוטומטית על התמכרות. הסתבכות משפטית אינה קריטריון, ובצדק — הפרעה אינה זהה למדיניות. ההקשר התפקודי משנה: קריטריון צריך לייצג דפוס בעל משמעות קלינית, לא אי-הסכמה עם ערכיו של אדם.

עד כמה הפרעה שכיחה?

אין אחוז יחיד שעונה על „עד כמה קנאביס ממכר?”. המכנה יכול להיות כל מי שניסה אי פעם, משתמשים בשנה האחרונה, משתמשים שבועיים, יומיים, מתבגרים או מבוגרים המבקשים טיפול. גם מערכות האבחון השתנו.

סקירה שיטתית מ-2020 העריכה שכיחות משולבת של כ-22% להפרעת שימוש בקרב מי שהשתמשו בקנאביס, עם עלייה חדה אצל משתמשים סדירים ויומיים; בכמה עוקבות של צעירים בשימוש סדיר אומדני תלות הגיעו לכשליש (Leung et al., 2020). בנתונים ארציים עדכניים מארצות הברית, כ-30.3% מן המשתמשים בשנה האחרונה עמדו בקריטריונים להפרעה בשנה האחרונה: 16.9% קלה, 8.4% בינונית ו-5.0% חמורה (Choi et al., 2024). האומדן האחרון אינו הסתברות לאורך החיים למעבר מהתנסות אחת, ואין להעתיקו ללא שינוי לכל מדינה או שוק מוצרים.

ההערכות מפרקות את שני הקצוות הרטוריים. רוב מי שהשתמשו אי פעם אינם מפתחים הפרעה חמורה. בקרב משתמשים תכופים בהווה, תסמינים בעלי משמעות קלינית אינם נדירים. חומר יכול להיות בעל סיכון תלות ממוצע נמוך יותר לכל חשיפה מניקוטין ובכל זאת ליצור נטל ניכר מפני השימוש שכיח.

גמילה היא תסמונת, לא שמועה

גמילה מקנאביס מתחילה בדרך כלל בתוך 24-48 שעות מהפסקת שימוש כבד או סדיר, מגיעה לעיתים לשיא בין היום השני לשישי ומשתפרת בתוך שבוע עד שבועיים. הפרעת שינה וחלומות חיים יכולים להימשך יותר. עצבנות, כעס, חרדה, אי-שקט, ירידה בתיאבון, דיספוריה, כאב ראש, הזעה, אי-נוחות בבטן וכמיהה משתנים בעוצמתם. התסמונת בדרך כלל אינה מסוכנת מבחינה רפואית כשהיא מבודדת, אך היא יכולה לשבש מאוד ולהפעיל מעידה (Connor et al., 2022).

Bahji ועמיתיו סינתזו 47 מחקרים ובהם 23,518 משתתפים והעריכו שכיחות גמילה סביב 47%, עם שיעורים גבוהים בהרבה במדגמי אשפוז או טיפול לעומת מדגמי אוכלוסייה (Bahji et al., 2020). ההטרונגויות הייתה רבה. גמילה מטבק, נדודי שינה בסיסיים ותסמינים פסיכיאטריים יכולים לחפוף. המסקנה הנכונה היא שגמילה שכיחה לאחר שימוש סדיר או תלוי, לא שכל משתמש חווה אותה.

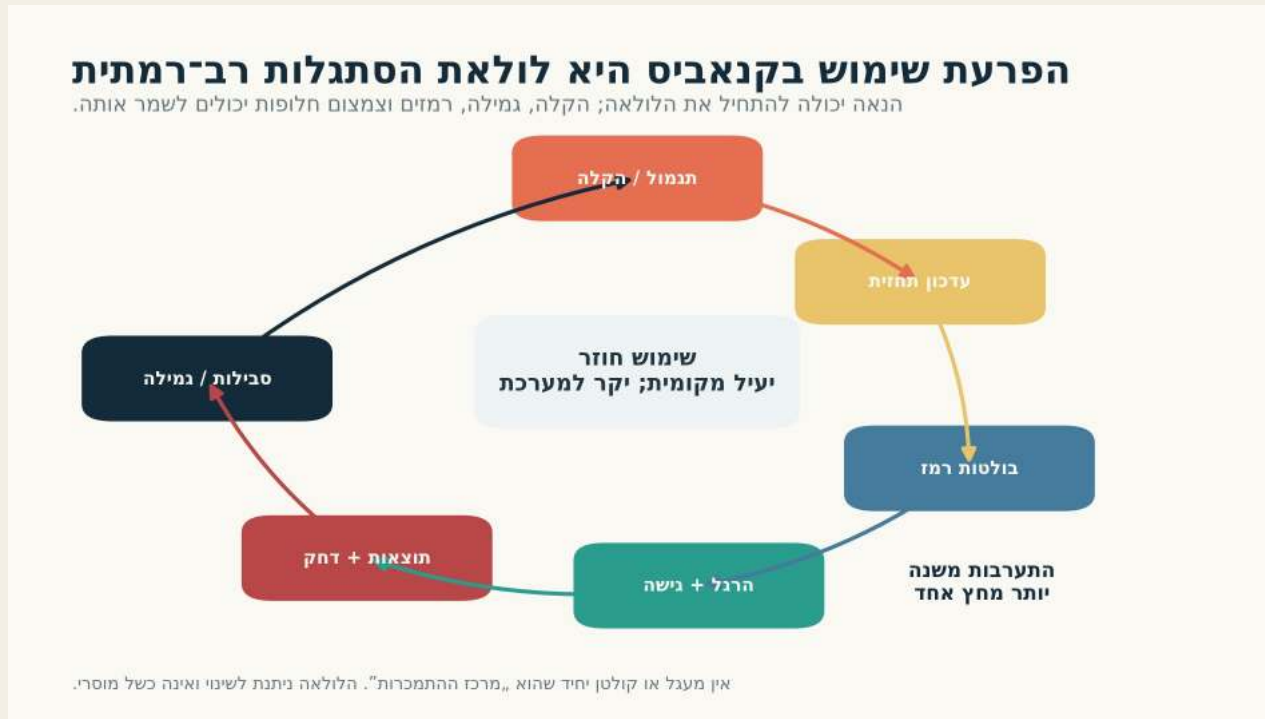
לעוצמת החלומות יש בסיס מובן. THC יכול לשנות ארכיטקטורת שינה, ואצל משתמשים תכופים יכולים להופיע שינויים הקשורים ל-REM. לאחר הפסקה יכולים להופיע חלומות חיים כתופעת rebound לצד נדודי שינה. אדם שהחל להשתמש כדי לישון עלול לפגוש כמה לילות קשים בהפסקה ולהסיק ששינה טבעית אינה אפשרית. המסקנה יכולה להילמד בזמן הגמילה גם אם השינה הייתה משתפרת בהמשך.

הסתגלות עצבית בלי רדוקציוניזם

חשיפה חוזרת ל-THC משנה איתות CB1. קולטנים יכולים לעבור דה-סנסיטיזציה וזמינותם יכולה לרדת; הטון האנדוגני ומסלולים בהמשך מסתגלים. מחקרי PET בבני אדם מראים זמינות קורטיקלית נמוכה יותר של CB1 אצל משתמשים יומיים והיפוך משמעותי בזמן הימנעות. השינויים תומכים בסבילות ובגמילה, אך תמונת קולטן אינה מאבחנת הפרעת שימוש. לחלק מן המשתמשים היומיים יש הסתגלות בלי פגיעה בשליטה; אצל חלק מן האנשים עם פגיעה חמורה המנועים הם למידה וסביבה עוצמתיות שאינן נראות ב-PET.

גם ממצאי התגמול מורכבים. THC חריף יכול להעלות דופמין מזולימבי בעקיפין. אצל משתמשים כרוניים כבדים חלק ממחקרי ההדמיה מוצאים כושר סינתזה או שחרור דופמין מוחלשים ותגובה חלשה יותר לתגמולים שאינם סם. הדבר יכול לשקף הסתגלות, הבדל קודם, טבק, דחק או תחלואה נלווית. הוא אינו מוכיח „מערכת דופמין מרוקנת” לצמיתות. תגובה מוחלטת יכולה להתאושש ולהתקיים יחד עם מוטיבציה חזקה המופעלת בידי רמזים.

מערכות דחק מקבלות משקל רב יותר כאשר השימוש נע מחיזוק חיובי — חיפוש הנאה — לחיזוק שלילי — בריחה מאי־נוחות. האדם אולי כבר אינו מחפש „היי” דרמטי. ייתכן שהוא משתמש כדי להרגיש רגיל, לישון, לאכול או להשתיק גמילה וחרדה. המעבר מרכזי בהתמכרות ולעיתים קרובות אינו נראה למתבונן מבחוץ.



תרשים 12. לולאה רב־רמתית של הפרעת שימוש בקנאביס. תגמול או הקלה מהירים מעדכנים תחזיות; רמזים נעשים בולטים; סבילות וגמילה משנות את קו הבסיס הפיכח; הרגל מפחית דיון; התוצאות מגדילות דחק; וסביבה צרה מעלה את ערכה של אותה התנהגות. שום צומת אינו „מרכז ההתמכרות”, וכל חץ ניתן עקרונית לשינוי.

למידת רמזים, חיזוי והרגל

נניח שקנאביס מופיע שוב ושוב בסוף יום העבודה ולפני הקלה. החדר, השעה, המכשיר, החברים, המוזיקה והמתח בגוף נעשים מנבאים. בשפת temporal difference, הערך הצפוי של מצב יכול להתעדכן באמצעות טעות חיזוי של תגמול:

$$\delta_t = r_t + \gamma V(s_{t+1}) - V(s_t),$$

$$V(s_t) \leftarrow V(s_t) + \alpha \delta_t.$$

כאן r_t הוא תגמול או הקלה מידיים, γ מפחית את משקל העתיד ו־ α הוא קצב הלמידה. משוואת למידת החיזוק המקובלת היא אנלוגיה ומסגרת מידול; היא אינה ראייה שההפרעה של אדם מנוהלת מילולית בידי ערך סקלרי יחיד. היא מבהירה מדוע הקלה מיידית ואמינה יכולה לגבור על מחירים מאוחרים ולא ודאיים.

עם החזרה להתנהגות יכולה להיעשות רגילה פחות לערך התוצאה בהווה ונשלטת יותר בידי רמזים. הרגל אינו „חסר מחשבה” ואינו בלתי ניתן לשינוי. פירוש שנודרשת פחות התלבטות כדי להתחיל. דחק, אלוהול, בדידות או מראה של חפץ מוכר יכולים לשלוף את הרצף לפני שהאדם מרגיש שקיבל החלטה מודעת.

כמיהה אינה רק רצון בהנאה. היא יכולה להיות תחזית שמשהו חסר, לכידת קשב, דחף גופני או תוכנית שהשתלטה. ניסיון לדכא אותה יכול לשמור את הרמז פעיל באופן פרדוקסלי. טיפול יעיל עובד לכן עם רמזים, שגרות, תגמולים חלופיים, יכולת לשאת מצוקה, שינה והקשר חברתי – לא רק עם מידע על נזק.

עוצמה, התחלה מוקדמת ותדירות

תדירות היא המנבא העקבי ביותר ברמת החשיפה להפרעת שימוש. גישה יומית מתרגלת רמזים, מאיצה סבילות והופכת גמילה לסבירה יותר. שימוש סדיר מוקדם מאריך את החשיפה המצטברת ומתרחש בזמן של עיצוב זהות ולמידה חברתית רבה. מוצרים עתירי THC יכולים לחזק תגמול חריף, חרדה, סבילות וגמילה, וסקירות שיטתיות קושרות יותר ויותר עוצמה לתסמיני הפרעת שימוש, אף שהראיות האורכיות הספציפיות למוצרים עדיין דקות יותר מראיות התדירות (Petrilli et al., 2022; Lake et al., 2025).

אין סף המבטיח תלות. הסיכון יכול לעלות ברצף. מוצר עתיר עוצמה שמשמש לעיתים נדירות אינו בהכרח יוצר אותה הסתגלות מצטברת כמו קנאביס חלש יותר לאורך כל היום. וקטור החשיפה חייב להישאר שלם.

מודל Flow Hijacked להפרעת שימוש בקנאביס

בתמונה דינמית, התנהגות האדם נעה במרחב מצבים המעוצב בידי שינה, דחק, רמזים, נגישות, קשרים, מצב רוח ומצב הסם. חזרה יכולה להעמיק אגן משיכה סביב השימוש: יותר מצבי התחלה זורמים כעת לאותה פעולה. גמילה מטה את הנוף כשהיא הופכת אי־שימוש לשלילי זמנית. תוצאות השימוש יכולות להסיר פעילויות מתחרות ולהעמיק עוד יותר את האגן.

זהו פרשנות Flow Hijacked. מושכים הם אובייקטים מתמטיים במודלים; שום סריקה לא איתרה „מושך קנאביס” במוח. ערך המטפורה הוא ביחסים שהיא חושפת. היא מסבירה מדוע כוח רצון ברגע יחיד הוא מנוף חלש מול נוף שנבנה במשך חודשים, ומדוע שינוי שינה, גישה, קבוצת שווים, רמזים, טיפול ומבנה היום יכול לעצב את הנוף מחדש. מושך אינו כלא.

טיפול והחלמה

טיפול להגברת מוטיבציה, טיפול קוגניטיבי־התנהגותי וניהול תלוי־תוצאה הם בעלי הראיות הפסיכוכברתיות החזקות ביותר, ולעיתים התוצאות טובות יותר בשילוב. ההשפעות צנועות, המעורבות משתנה ומעידה שכיחה. אפשר לכוון טיפול להימנעות או להפחתה משמעותית לפי החומרה, הבטיחות והמטרות. אצל אדם עם פסיכوزה, היריון, מחלה קרדיווסקולרית חמורה או שיכרון מסוכן חוזר, הטיעון הבטיחותי להפסקה חזק יותר.

אין כיום תרופה מאושרת במיוחד להפרעת שימוש בקנאביס. ניסויים באגוניסטים קנבינואידים, N-gabapentin, acetylcysteine, נוגדי דיכאון וסוכנים אחרים לא הפיקו תועלת אמינה דיה לפרמקותרפיה שגרתית, אף שהמחקר נמשך (Nielsen et al., 2019; Spiga et al., 2025). טיפול מכוון־תסמין עדיין יכול לטפל בשינה, חרדה, דיכאון, ADHD, כאב או גמילה בפיקוח קליני.

כמיהה או מעידה אינן מפריכות החלמה. מעידה יכולה לחשוף מצב בסיכון גבוה או תמיכה חסרה. הפחתת חשיפה יכולה לשפר שינה לאחר תקופה ראשונית קשה, להשיב זמן, להוריד סבילות ולפתוח מחדש פעילויות. אנשים מחלימים בדרכים רבות: טיפול פורמלי, תמיכת עמיתים, משפחה, שינוי סביבה, תכלית, תרופה למחלה נלווית או שינוי עצמאי. הנקודה המדעית היא יכולת פעולה בתוך מערכת מסתגלת.

15. טיפול עצמי: כשהקלה והחמרה מתקיימות יחד

ההשפעה המיידית יכולה להיות אמיתית

אנשים מדווחים לעיתים קרובות על שימוש בקנאביס לכאב, נדודי שינה, חרדה, מצוקה הקשורה לטראומה, מצב רוח ירוד, בחילה, בדידות או עומס רגשי. ביטול כל הקלה כאשליה אינו מדויק והורס את השיחה הקלינית. THC יכול להפחית את אִיהֶנְעִימוֹת של כאב, לקדם הירדמות אצל חלק מן האנשים, לשנות קשב לאיום וליצור מרחק פסיכולוגי. לטקס ולציפייה יש השפעות הקשורות ממשיות. ל־CBD או לתכשירים מתוקננים עשויה להיות תועלת ייחודית להתוויה.

תועלת מיידית אינה עונה על השאלה ארוכת הטווח. טיפול יכול להקל על תסמין הלילה ובה בעת להגביר סבילות, תלות, פגיעה או הימנעות לאורך חודשים. מנגד, קיומו של סיכון אינו אומר שמעולם לא הייתה תועלת. המשימה היא להשוות אופקי זמן וחלופות.

חיזוק שלילי

כאשר שימוש מסיר מצב לא נעים, ההסרה מחזקת את ההתנהגות. זהו חיזוק שלילי, לא עונש ולא „שלילי” במובן מוסרי. אם חרדת ערב יורדת זמן קצר לאחר שאיפה, הקשר נלמד ביעילות. אם החרדה חוזרת בגמילה, החזרה מתחזקת פעמיים: הקנאביס מקל על המצוקה המקורית ועל מצוקה חדשה שנוצרה בחלקה מן ההסתגלות.

כאב מציב קושי דומה. קנאביס עשוי להפחית מעט תסמינים בזמן שהרגעה מפחיתה תנועה, עבודה או שיקום. או שהוא יכול לאפשר תפקוד ולהפחית תרופה אחרת. המסלולים שונים בין אנשים. הערכה טובה שואלת לא רק „האם זה עזר לכאב?”, אלא „מה קרה עם הזמן לניידות, לשינה, לקוגניציה, למנה, למצב הרוח ולחיי היום־יום?”.

שימוש הקשור לטראומה יכול לצמצם הימנעות מחוויה בטווח הקצר. אם שיכרון נעשה הנתיב היחיד הרחק מזיכרונות או מעוררות־יתר, ההזדמנויות ללמוד שאפשר לשאת ולעבד מצוקה עלולות להצטמצם. זהו הסבר למידה אפשרי, לא האשמה שאדם „בחר להימנע”. הסבל המקורי נשאר בעדיפות קלינית.

שאלת הטיפול הנגדי

טיפול עצמי מושווה לעיתים לכלום. ההשוואה הרלוונטית עשויה להיות טיפול ממוקד־טראומה, שיקום כאב, טיפול בנדודי שינה, טיפול בדיכאון, תרופה בטוחה יותר נגד פרכוסים, תמיכת דיור או פורמולציה קנבינואידית משכרת פחות. נגישות וכישלון טיפולים קודמים חשובים. אדם עשוי לבחור קנאביס משום שהחלופות הזמינות היו יקרות מדי, מכותימות, לא יעילות או מסוכנות.

ההקשר צריך לשנות את הטיפול, לא את רף הראיות. דיווח על הקלה תומך בטענה שהאדם חווה הקלה. הוא אינו מוכיח שהמוצר מטפל בהפרעה בניסויים אקראיים. ובאותה מידה, ראיות חלשות מניסוי אינן מוחקות תגובה של אדם; הן מגבילות ביטחון בייחוס ובהכללה.

מאזן חומל

מאזן שימושי מבחינה מדעית כולל שני טורים. הראשון שואל מה הקנאביס נותן: הקלה, הנאה, שינה, קשר, זהות, תיאבון, הפסקה במחשבות. השני שואל מה הוא לוקח: זיכרון, כסף, זמן, ריאות, מוטיבציה, קשרים, בטיחות בנהיגה, טווח רגשי או שליטה. שני הטורים יכולים להתמלא. שינוי נעשה אפשרי כאשר מבינים היטב את תפקיד השימוש ויכולים להחליף אותו, לא רק לגנות אותו.

העובדה המרכזית בהפרעת שימוש בקנאביס אינה אופי חלש. מערכת מסתגלת למדה תשובה יעילה מקומית פעמים רבות כל כך, עד שהתשובה החלה לנהל את השאלות. טיפול הוא העבודה שבה הופכים תשובות אחרות לאמינות שוב.

חלק ה – הגוף, הכביש, רבייה ואיזודאות שיוצר הייצור

16. בריאות הנשימה, הלב וכלי הדם, מערכת העיכול, השינה והרבייה

עשן הוא דרך מתן, לא קנבינואיד

שרפת קנאביס יוצרת תרסיס כימי מורכב המכיל חלקיקים עדינים, פחמן חד-חמצני, פחמימנים ארומטיים רב-טבעתיים, אלדהידים וחומרים המגרים את דרכי האוויר. שאיפה עמוקה והחזקת נשימה יכולות להגדיל שקיעה בריאה. הקשרים הנשימתיים העקביים ביותר לאורך זמן הם שיעול, ליחה, צפצופים ותסמינים דמויי ברונכיטיס; התסמינים משתפרים לעיתים לאחר הפסקה (Ghasemiesfe et al., 2018; NASEM, 2017).

הראיות לחסימה קבועה של זרימת האוויר, COPD וסרטן ריאה מקנאביס לבדו פחות סגורות משהן בטבק. משתמשים רבים מעשנים גם טבק, החשיפה המצטברת לקנאביס נמדדת בצורה לקויה, בעוקבות היסטוריות היו מעט יחסית מעשני קנאביס כבדים שאינם מעשנים טבק, ודפוסי השאיפה שונים. מחקרים גדולים ועדכניים המתקננים לטבק מדווחים על קשרים לאסתמה ול-COPD, בעוד ממצאי ספירומטריה וסרטן אינם עקביים (Kaplan et al., 2021; Rustagi et al., 2026). „לא הוכח כגורם לסרטן ריאה” אינו „נקי לריאות”.

אידיוי יכול להפחית חשיפה לתוצרים הנוצרים בשרפה, אך מוסיף שאלות על המכשיר, הטמפרטורה, הממס, חומרי הטעם והמזהמים. אירוסול אינו אדי מים. פירוק בחום גבוה ושקיעת חלקיקים קטנים עדיין רלוונטיים. אין להשתמש בראיות ייחודיות לדרך כדי להעביר נזק ריאתי מעשן לתרופה פומית מטהרת – או כדי למחוק את סיכון ה-THC המערכתי ממוצר מאודה.

פיזיולוגיה ואירועים קרדיווסקולריים

THC חריף מעלה בדרך כלל את הדופק, יכול לשנות לחץ דם ועלול לגרום לסחרחורת אורתוסטטית. הפעלה סימפטטית, הפחתת השפעה פאראסימפטטית, הרחבת כלי דם, עלייה בדרישת החמצן של שריר הלב וקרבווקסי-המוגלובין מעשן מספקים מסלולים סבירים לאירוע חריף, במיוחד אצל אדם עם מחלה כלילית. סבילות משנה חלק מן ההשפעות (Page et al., 2020).

סינתזות תצפיתיות עדכניות קושרות שימוש בקנאביס לתסמונת כלילית חריפה, שבץ ותמותה קרדיווסקולרית. מטא-אנליזה מ-2025 של 24 מחקרים וכמעט 200 מיליון תצפיות העריכה סיכונים יחסיים של כ-1.29 לתסמונת כלילית חריפה, 1.20 לשבץ ו-2.10 לתמותה קרדיווסקולרית (Storck et al., 2025). המכנים המרשימים מגיעים ברובם מנתונים מנהליים או אוכלוסייתיים, לא ממדידת מוצר מדויקת. טבק, ממריצים, סיכון חברתי-כלכלי, קידוד אבחנות וסיבתיות הפוכה נותרו. מטא-אנליזה מוקדמת יותר הייתה פחות מכריעה.

הפרשנות הנכונה היא אות בטיחות קרדיווסקולרי שגודלו הסיבתי אינו ודאי, לא שיעור אירוע סגור. אין לבטל כאב חד בחזה, עילפון, דפיקות לב קשות או חסר נוירולוגי לאחר קנאביס כ„חרדה”. סביר שהסיכון גדול יותר עם THC גבוה ומהיר, עשן, מחלת לב בסיסית ושימוש בממריצים. גם מוצרי CBD יכולים לקיים אינטראקציות מטבוליות עם תרופות קרדיווסקולריות בלי ליצור שיכון.

תסמונת הקאות-יתר מקנבינואידים

Cannabinoid hyperemesis syndrome, או CHS, היא תסמונת חוזרת של בחילה קשה, הקאות וכאב בטן הקשורה לחשיפה ממושכת ותכופה לקנאביס. רחצה חמה מקלה לעיתים זמנית, אף שאינה ייחודית ל-CHS. מטופלים יכולים לנוע שוב ושוב בין חדרי מיון, התייבשות, הפרעת אלקטרוליטים ובדיקות נרחבות עד שהדפוס מזהה (Sorensen et al., 2017; Senderovich et al., 2021).

הפרדוקס לכאורה – חומר המזוהה כנוגד הקאה הקשור להקאה – אינו מבטל את האבחנה. מנה, הסתגלות כרונית, איתות CB1 במעי ובמרכז, תגובות דחק, תנועתיות הקיבה ופגיעות אישיות עשויים להשתנות בין חשיפה חריפה לכרונית. המנגנון והשכיחות עדיין אינם ודאיים. אין סמן אבחוני מכריע, ויש לשקול תסמונת הקאה מחזורית, היריון, חסימה, זיהום, מחלה מטבולית וסיבות אחרות.

טיפול חריף יכול לכלול נוזלים, תיקון אלקטרוליטים, תרופות נגד הקאה וטיפולים בהנחיית קלינאי; הפסקה מתמשכת היא ההתערבות המונעת האמינה ביותר. היעלמות לאחר הפסקה וחזרה לאחר חידוש מחזקות את ההסקה. אמירה למטופל סובל ש"קנאביס אינו יכול לגרום להקאה מפני שהוא מטפל בבחילה" מעכבת טיפול מועיל.

תפקוד מערכת העיכול ותיאבון

THC יכול לעורר תיאבון ולשנות בחילה, תנועתיות ותחושה ויסצרלית. ההשפעות תומכות בשימושים רפואיים מסוימים ועלולות גם ליצור יובש בפה, עצירות או שינוי בדפוס אכילה. המערכת האנדוקנבינואידית במעי משתתפת בתנועתיות, בהפרשה, בדלקת ובאיתות מוח-מעי, אך טענות וולנס רחבות מקדימות את הראיות הקליניות. תפקיד של קולטן אינו מוכיח שגירוי חיצוני כרוני משפר ויסות.

שינה: הרגעה אינה שיקום

יש אנשים שנרדמים מהר יותר לאחר THC. בניסויי כאב כרוני קנבינואידים יוצרים שיפור ממוצע קטן בדיווח על שינה. ניסויים בנדודי שינה ראשוניים מעטים, קצרים והטרונניים, ומדדי שינה אובייקטיביים אינם עוקבים בעקביות אחר התועלת הנתפסת (AminiLari et al., 2022).

THC יכול לשנות שנת REM ואת ארכיטקטורת השינה. סבילות להשפעות מרדימות יכולה להתפתח. שימוש תכוף עשוי להזיז את שעות השינה או לצמד הירדמות לרמז של סם. הפסקה יכולה לגרום לנדודי שינה ולחלומות חיים, וכך לחזק חידוש שימוש. CBD יכול לעורר או להרדים לפי מנה, הקשר ותרופות אחרות. לכן, "קנאביס עוזר לשינה" יכול להיות דיווח אמיתי על הלילה ובו בזמן טענה לא ודאית או שגויה על בריאות שינה מתמשכת.

השינה משנה גם כל תחום סיכון אחר. שינה לא מספקת פוגעת בזיכרון, בוויסות רגשי, בזמן תגובה ומגדילה פגיעות לפסיכოזה. מוצר המקצר את זמן ההירדמות אך מוביל לשימוש מאוחר, פגיעה בבוקר או תלות עשוי ליצור השפעה כוללת שונה ממוצר המקל כאב ומאפשר שינה רצופה. ניסויים צריכים למדוד תפקוד, לא רק דקות עד אובדן הכרה.

בריאות הרבייה

מחקרי זרע מדווחים על קשרים בין חשיפה תכופה לקנאביס לבין ריכוז, תנועתיות, מורפולוגיה או סימנים אפיגנטיים בזרע, אך התוצאות אינן עקביות ולעיתים קרובות מעורבות בטבק, משך הימנעות, מחלה וברירה (Payne et al., 2019; Srinivasan et al., 2021; Cameron et al., 2025). הראיות בבני אדם אינן תומכות בטענה פשוטה שקנאביס מוריד באופן אמין טסטוסטרון או גורם לעקרות. היעדר תוצאה הורמונלית פשוטה אינו מוכיח בטיחות רבייתית.

גם הראיות לרבייה נשית מוגבלות. איתות אנדוקנבינואידים משתתף בביוץ, בהשרשה ובביוולוגיה של היריון, אך השפעת קנאביס חיצוני על זמן עד היריון ופריות אינה מוכמת בעקביות. למתכננים היריון יש סיבה לדון בשימוש ובתרופות עם קלינאי, מפני שהראיות אינן ודאיות והחשיפה יכולה להימשך לתוך היריון שטרם זוהה.

17. היריון, חשיפת העובר והנקה

שני מטופלים, חשיפה אחת ומערבבים רבים

THC חוצה את השליה. THC ו-CBD יכולים לעבור לחלב אם. חשיפת העובר או התינוק תלויה במנת האם, בדרך, בתדירות, בתזמון, במטבוליזם, בפורמולציה, בביולוגיה של השליה, בדפוס ההנקה ובזמן מן השימוש. מסיסות בשומן יכולה להאריך נוכחות בחלב. שום תווית צרכנית אינה יכולה לתרגם את המשתנים למנה עוברית בטוחה ומאומתת (Metz and Borgelt, 2018; Monfort et al., 2022).

מחקר בהיריון מוגבל מבחינה אתית: ניסויי חשיפה אקראיים אינם אפשריים. השוואות תצפיתיות עומדות מול ערבוב חזק במיוחד. שימוש בקנאביס בהיריון קשור לטבק ואלכוהול, בחילה, כאב, תסמינים פסיכיאטריים, טראומה, עוני, תזונה, נגישות למעקב היריון ושימוש של בן או בת זוג. סטיגמה או מדיניות מענישה יכולות לדכא דיווח. עוצמה ושליש היריון חסרים לעיתים קרובות.

המגבלות דורשות צניעות סיבתית, לא אדישות. סינתזה מעודכנת של כ-51 מחקרים ויותר מ-21 מיליון הריונות מצאה שחשיפה לקנאביס לפני הלידה הייתה קשורה למשקל לידה נמוך (יחס סיכויים משוער 1.75), לידה מוקדמת (1.52) ומשקל קטן לגיל ההיריון (1.57) לאחר התאמות ברמת המחקר, ולקשר קטן ופחות ודאי לתמותה סביב הלידה (כ-1.29) (Lo et al., 2024; updated 2025). איכות ההתאמות השתנתה וערבוב שיורי נותר, אך הכיוון מדאיג.

התפתחות לטווח ארוך

מחקרים על ילדים שנחשפו לפני הלידה מדווחים על האותות העקביים ביותר בקשב, בהתנהגות ובתפקודים ניהוליים, ואילו ממצאי קוגניציה כללית, שפה ומוטוריקה הטרונגיים (Sorkhou et al., 2024; Domingues et al., 2026). גנטיקה ובריאות הנפש של האם, הסביבה לאחר הלידה, טבק ומדידת החשיפה מסבכים ייחוס. עוקבות חדשות פוגשות שוק שעוצמתו השתנתה.

אין ראיה התומכת באמירה דטרמיניסטית שחשיפה לפני הלידה יוצרת מוגבלות מסוימת. אין ראיה איכותית המבססת מנה, דרך או שליש בטוחים. לכן הנחיות מקצועיות ממליצות כאמצעי זהירות להימנע מקנאביס ולהשתמש בחלופות מבוססות לבחילה, כאב, שינה או תסמינים פסיכיאטריים (ACOG, 2025).

טיפול בלי ענישה

סקר צריך להיות שיחה תומכת, לא מלכודת. מדיניות ענישה יכולה להרחיק מטיפול לפני הלידה ומדיווח כן וכך להחמיר בריאות. אישה הרה המשתמשת בקנאביס להקאות יתר, לטראומה, לכאב או לגמילה זקוקה לתוכנית חלופית. אמירה פשוטה „הפסיקי” בלי לטפל בתפקיד השימוש יכולה להשאיר תסמינים קשים או להוביל להסתרה.

החלטות בהנקה דורשות אותה חמלה. ההנחיות הנוכחיות ממליצות להימנע מקנאביס בזמן הנקה, מפני שקיימת העברה והבטיחות הנירורית התפתחותית של התינוק לא הוכחה. תמיכה קלינית צריכה לשקול הזנה, בריאות האם, אפשרויות טיפול והפחתת חשיפה בלי להעמיד פנים שאי־ודאות היא אפס סיכון או נזק ודאי.

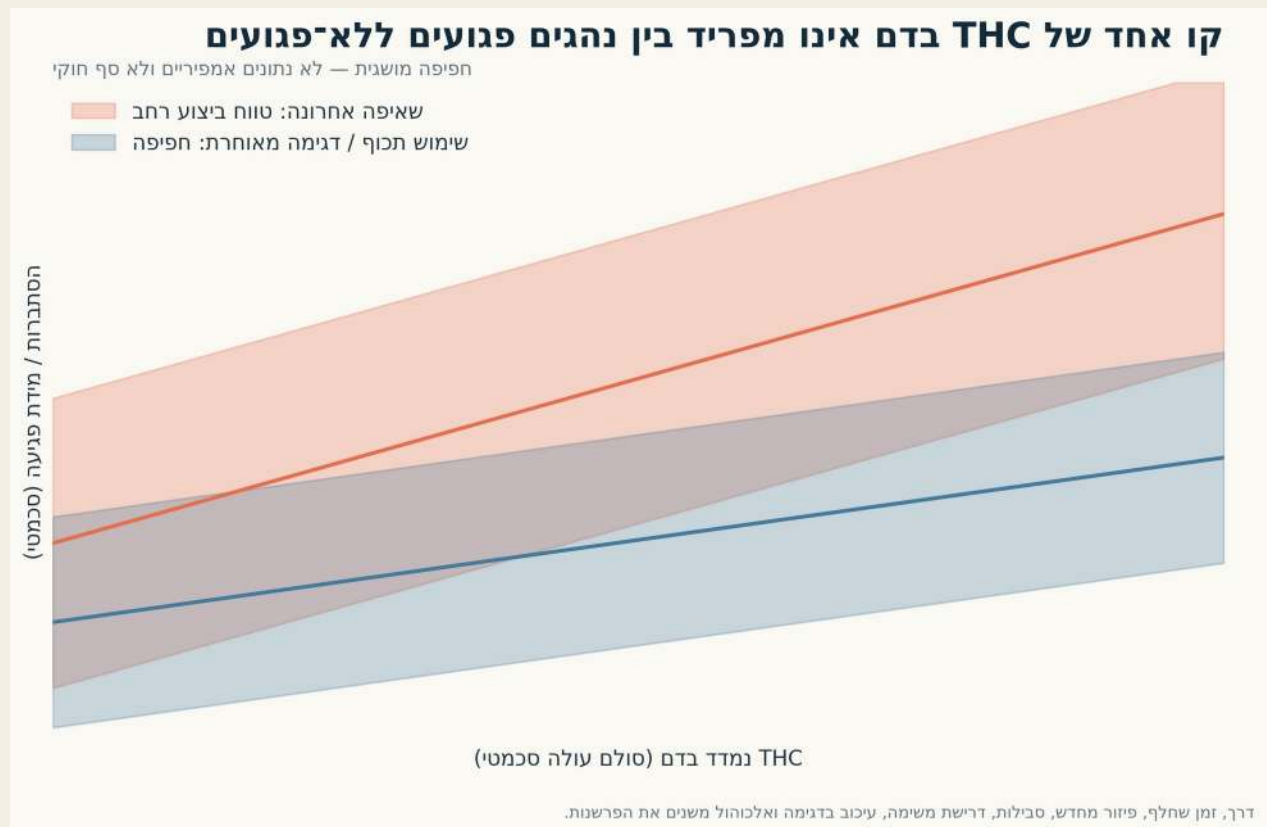
18. קנאביס ונהיגה

פגיעה היא משימת מערכת

נהיגה דורשת דגימה חזותית מתמשכת, קשב מפוצל, שליטה בנתיב, ויסות מהירות, חיזוי של משתמשי דרך אחרים, תזמון מוטורי ותגובה מהירה לאירועים נדירים. THC יכול לפגוע בכל רכיב. נהג עשוי לפצות

בהאטה או בהגדלת המרחק, אך פיצוי אינו משיב יכולת לזהות כל סכנה. אירועים בלתי צפויים חושפים ליקויים שסימולטור צפוי עלול להחמיץ (Simmons et al., 2022; Metrik et al., 2026).

מחקרים ניסויים תומכים בפגיעה חריפה בשליטה רוחבית, בזמן תגובה, בקשב מפוצל ובמדד משולב של נהיגה. אומדני הסיכון להתנגשות משתנים. מטא-אנליזה קלאסית של תשעה מחקרים תצפיתיים העריכה יחס סיכויים של כ-1.92 להתנגשות חמורה או קטלנית לאחר שימוש אחרון, עם הטרוגניות גבוהה וקושי לשלוט באלכוהול ובזמן החשיפה (Asbridge et al., 2012). אומדנים מאוחרים יותר שונים לפי מערך. המכפיל המדויק בטוח פחות מעצם קיומה של פגיעה חריפה.



תרשים 13. מדוע THC בדם אינו מקביל לבדיקת נשיפה לאלכוהול. דרך המתן, עיכוב בדגימה, פיזור מחדש מהיר, סבילות, זיהוי שיווי, דרישת המשימה וחומרים משולבים ניצבים בין הריכוז לביצוע. הריכוז מוסיף ראיה, אך אינו מזהה פגיעה של אדם בקו אוניברסלי יחיד.

THC בדם וכישלון הסף הפשוט

ריכוז אלכוהול בדם קשור לפגיעה באופן לא מושלם אך צפוי מספיק לכללי אוכלוסייה. THC מתנהג אחרת. שאיפה יוצרת שיא מהיר ואחריו ירידה תלולה בעוד השיכרון נמשך. שימוש פומי יוצר עקומה מאוחרת ורחבה. משתמשים תכופים יכולים לשאת THC בסיסי מדיד. הדגימה נלקחת בדרך כלל זמן רב לאחר הנהיגה. ערכי סרום ודם מלא שונים.

סקירה שיטתית מ-2025 מצאה שרוב המחקרים שנכללו לא הראו קשר ליניארי אמין בין THC נמדד בדם לבין תוצאות נהיגה (Behzad et al., 2025). אין פירוש הדבר שהריכוז חסר חשיבות. ערך גבוה מאוד שנמדד סמוך לאירוע יכול לתמוך בחשיפה אחרונה. פירוש הדבר שסף חוקי אוניברסלי יסווג בטעות חלק מן הנפגעים וחלק מן הלא-נפגעים. התנהגות נצפית, תזמון, דרך, טוקסיקולוגיה, הערכת שדה וחומרים נוספים יוצרים שלם ראייתי טוב יותר.

אלכוהול משנה את המשוואה

אלכוהול יחד עם THC יוצרים פגיעה גדולה מכל אחד לבדו במטלות רבות, לעיתים חיבורית ולעיתים יותר מחיבורית. אדם יכול להיות מתחת לסף האלכוהול החוקי ועדיין פגוע במידה ניכרת מן השילוב. מחקר נהיגה מבוקר מראה גם כיצד THC פומי מאוחר יכול לחפוף לאלכוהול באופן לא צפוי (Simmons et al., 2022; Metrik et al., 2026).

CBD אינו משיב יכולת נהיגה לאחר THC. תרופות מרדימות, חוסר שינה ומחלה יכולים להצטבר לסיכון. אין לנהוג, לרכוב בתנועה, להפעיל מכונה או להשגיח על פעילות מסוכנת בזמן פגיעה. זמני המתנה קבועים אינם אמינים בין מנות ודרכי מתן; השפעה פומית יכולה להימשך הרבה מן הצפוי. העיקרון החינוכי הוא לתכנן תחבורה לפני החשיפה ולא להשתמש בביטחון הסובייקטיבי כמבחן כשירות.

19. מוצרים עתירי עוצמה, אגוניסטים סינתטיים לקולטנים ומזהמים

הריכוז משנה את שולי הטעות

פרח עתיר עוצמה ורכזים מאפשרים הגעה של יותר THC בפחות חומר ולעיתים במהירות רבה יותר. הדבר יכול לחדד את עקומת המנה האפקטיבית, להגביר חרדה חריפה ושיבוש קוגניטיבי, להאיץ סבילות ולהעלות סבירות לגמילה או להפרעת שימוש. פסיכוזה היא האות הפסיכיאטרי העקבי ביותר הייחודי לעוצמה. גם פניות חירום בשל שיכון קשה, הקאות ובליעה בידי ילדים יכולות לעלות במקום שבו מוצרים אכילים מרוכזים ומיצויים שכיחים.

קטגוריות המוצרים נשארות גסות. אפשר להשתמש ברכז בכמות קטנה; אפשר להשתמש שוב ושוב במוצר חלש יותר. תוויות עשויות לדווח „THC כולל” הכולל THC פוטנציאלי לאחר דקרבוקסילציה או להבחין בצורה לא מושלמת ב- Δ^9 -THC. תקשורת סיכון צריכה לתאר ריכוז כמשתנה מאפשר, לא כמנה שלמה.

אגוניסטים סינתטיים אינם קנאביס חזק יותר

מוצרים שנמכרו בשמות Spice או K2 הכילו אגוניסטים סינתטיים שונים לקולטני קנבינואידים, SCRA, שרוססו על חומר צמחי או הוטמעו בנוזל. רבים מהם בעלי עוצמה ויעילות גבוהות או אגוניסטים מלאים ב-CB1, שלא כמו THC שהוא אגוניסט חלקי. לחלקם מטבוליטים פעילים, מטרות שאינן CB1, מנה-תגובה תלולה או משך ארוך. הרכב המוצר יכול להשתנות בין אריזות ואף בתוך אותה אריזה (Sholler et al., 2020).

הפרמקולוגיה יוצרת קטגוריה טוקסיקולוגית אחרת. דווחו אי־שקט, פסיכוזה קשה, פרכוסים, חוס־יתר, אי־יציבות קרדיווסקולרית, פגיעה חריפה בכליות, תרדמת ומוות. נתוני חירום השוואתיים מוצאים רעילות נזיר־פסיכיאטרית וקרדיווסקולרית חמורה יותר מזו של קנאביס רגיל (Zaurova et al., 2016; Mosca et al., 2025). בדיקות קנבינואידים שגרתיות עלולות לא לזהות תרכובות חדשות.

לכן התווית „קנאביס סינתטי” מסתירה מנגנון. המוצרים אינם העתקים תקינים של הצמח. אלה כימיקלים לא צפויים הפעילים בקולטנים, בעלי יעילות ורעילות אחרות. הספר אינו מספק מידע לסינתזה, להכנה או לרכישה.

דלתא-8, קנבינואידים חצי־סינתטיים וחדשים

שווקים מסחריים מכילים יותר ויותר Δ^8 -THC, hexahydrocannabinol, מוצרים הקשורים ל-THC-O וקנבינואידים מומרים או חצי־סינתטיים אחרים. חלקם נמצאים בטבע רק בכמויות עקבה ומוצרים בהמרה כימית. הפרמקולוגיה האנושית, פרופיל הזיהומים והסימון מאופיינים לעיתים בצורה לקויה. מחקר

crossover מבוקר מ-2025 מצא ש- $\Delta 8$ -THC משכר, אף שבדרך כלל הוא חלש יותר לכל מנה מ- $\Delta 9$ -THC; הדבר אינו מוכיח בטיחות של מוצרים לא מפוקחים (Spindle et al., 2025).

מעמד חוקי או מקור בהמפ אינם עונים על טוקסיקולוגיה. תוצרי לוואי של תגובה, שאריות מגיבים, זיהוי שגוי של איזומר ומנה לא ידועה מוסיפים סיכון ייצור. יש לקרוא „חדש” כ„נחקר פחות”, לא „משופר”.

מזהמים ודיוק התווית

קנאביס יכול לשאת חומרי הדברה, מתכות, עובש, חיידקים ושאריות ממסים. הצמח מסוגל לצבור מתכות מן הקרקע; מיצוי יכול לרכז חומרים רצויים ולא רצויים כאחד. אנשים מדוכאי חיסון עשויים להיות פגיעים במיוחד לזיהום מיקרוביאלי. גילוי אינו תמיד מנה בעלת משמעות קלינית, והשכיחות משתנה בין תחומי שיפוט, אך התקנים והאכיפה שונים מאוד (Dryburgh et al., 2018; Jameson et al., 2022).

בדיקות בשוק ה-CBD מוצאות שוב ושוב מוצרים ובהם הרבה יותר או פחות קנבינואיד מן המסומן, לרבות THC שלא הוצהר. אין להכליל את הראיות האלה למוצרים תרופתיים שיוצרו תחת בקרה רגולטורית. ההבחנה היא חלק מן הפרק הטיפולי: פורמולציה תקנית אינה קוסמטיקה; היא תנאי ליעילות ולבטיחות שניתנות לפרשנות.

20. אינטראקציות עם אלכוהול, ניקוטין ותרופות

אינטראקציה פרמקודינמית ופרמקוקינטית

אינטראקציה פרמקודינמית מתרחשת כאשר תרכובות משפיעות על אותו תפקוד — לדוגמה, THC ואלכוהול פוגעים שניהם בנהיגה. אינטראקציה פרמקוקינטית מתרחשת כאשר חומר אחד משנה ספיגה, מטבוליזם או פינוי של אחר. הראשונה יכולה להתרחש ללא שינוי בריכוז הדם; השנייה יכולה להיות שקטה עד שמופיעים רעילות או כישלון טיפולי.

לאלכוהול האינטראקציה התפקודית הברורה ביותר. שילובו מחמיר ביצוע פסיכומוטורי, שליטה בנתיב ושיפוט. לפי התזמון, אלכוהול יכול גם לשנות את ספיגת THC. ניקוטין וקנאביס נצרכים לעיתים קרובות יחד, לעיתים באותו מוצר. טבק מערבב מחקר נשימתי ופסיכיאטרי ויכול ליצור תלות נוספת. הרמז של סם אחד יכול להפעיל את האחר.

בנזודיאזפינים, אנטיהיסטמינים מרדימים, gabapentinoids, אופיואידים וכמה תרופות אנטיפסיכוטיות יכולים להוסיף ישנוניות, סחרחורת ופגיעה פסיכומוטורית. קנאביס אינו הגנה אמינה ממנתית של אופיואידים. שילוב עם ממריצים יכול להגדיל דופק, לחץ דם, חרדה ודרישה לבבית. הראיות חזקות ביותר לאלכוהול; לזוגות תרופות רבים החשש נשען על פרמקולוגיה ודיווחי מקרה ולא על ניסויים ייעודיים.

CBD ואינטראקציות בתיווך אנזימים

בחיפה תרופתית CBD מעכב כמה מסלולי מטבוליזם ויכול להעלות באופן משמעותי ריכוזי תרופות אחרות. הדוגמה המבוססת ביותר היא clobazam: CBD מעלה את המטבוליט הפעיל שלו, N-desmethyloclobazam, ותורם לישנוניות. עם valproate, CBD מעלה את הסיכון לעליית טרנסאמינזות גם כאשר ריכוז valproate אינו עולה ביחס דומה (Morrison et al., 2019; FDA, 2023).

אינטראקציות אפשריות מערבות CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, אנזימי UGT ונשאים. רשימות עיכוב במבחנה מייצרות השערות; הן אינן הוכחה שכל תרופה ברשימה מקיימת אינטראקציה חשובה קלינית. המנה משנה. מיליגרמים ספורים של CBD צרכני לא ודאי ו-1,000 מ"ג ביום של CBD מטוהר אינם צריכים לקבל אותה טבלת אינטראקציות. ומנגד, צרכן יכול ליטול מספיק CBD מרוכז כדי שתהיה משמעות.

תרופות נגד פרכוסים, warfarin ותרופות אחרות בעלות טווח טיפולי צר, מדכאי חיסון וכמה נוגדי דיכאון או תרופות אנטי־פסיכוטיות מצדיקים סקירה עם רופא או רוקח. THC ו־CBD יכולים גם ליצור תופעות — חרדה, אורתוסטזיס, ישנוניות — המתפרשות בטעות כמחלה ראשונית או ככישלון תרופתי. שינוי חד בשימוש בקנאביס יכול לשנות את מצב האינטראקציה.

שאלה קלינית בטוחה יותר

„האם קנאביס מתקשר עם התרופה שלי?“ היא שאלה רחבה מדי לתשובת כן או לא. התשובה דורשת את המוצר הקנבינואידי המדויק, המנה המסומנת והסבירה, הדרך, התדירות, התרופה, ההתוויה, תפקוד הכבד והתסמינים. אין להפסיק בפתאומיות תרופות חיוניות על סמך רשימת אינטראקציות. המטרה המדעית היא תיאום תרופות, ניטור והחלפה במקום שנדרש — לא הפחדה באמצעות מאגר נתונים.

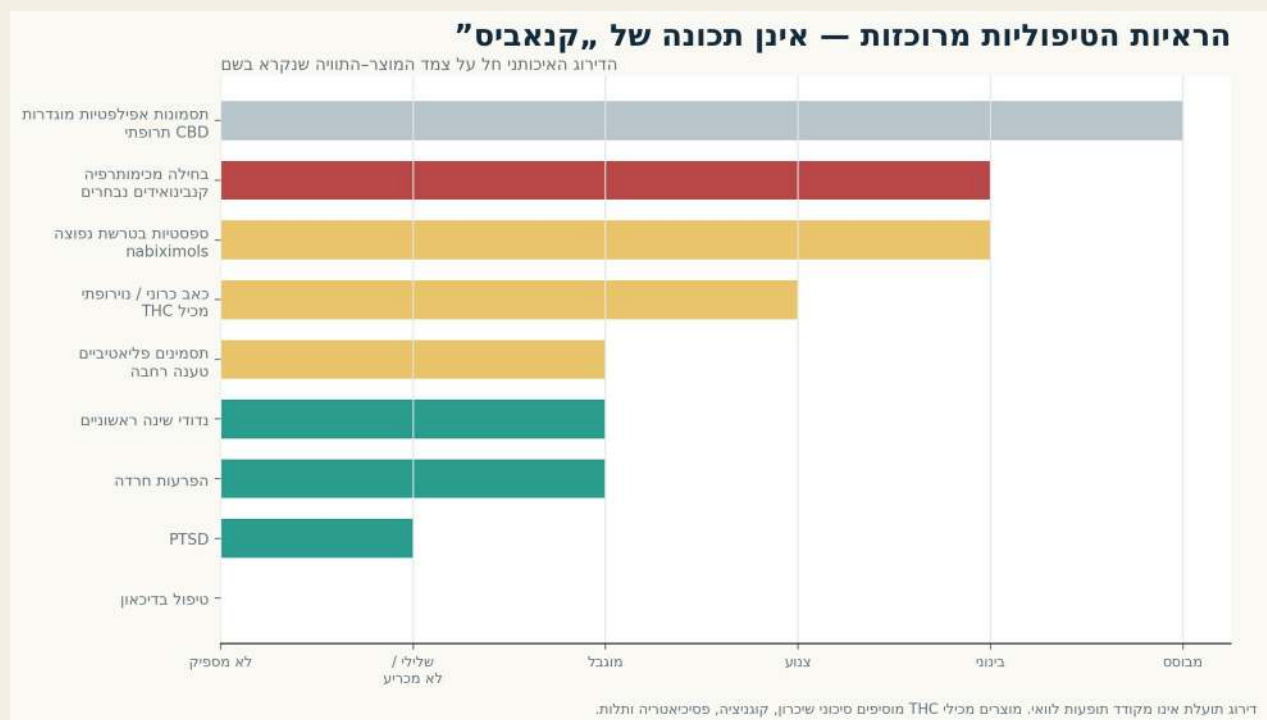
חלק ו – תרופות, פגיעות, מרחב מצבים והחזית

21. קנבינואידים טיפוליים: תווית אחת, ראיות לא שוות

„קנאביס רפואי” אינו התערבות אחת

טענה טיפולית חייבת לצוין מולקולה או תערובת מאופיינת, פורמולציה, מנה, דרך, התוויה, משווא ותוצאה. „קנאביס רפואי עובד” חסר מבחינה מדעית כמו „תרופה פסיכיאטרית עובדת”. CBD פומי מטהר, dronabinol, nabilone, nabiximols, פרח מאודה ושמן ביתי שונים בכימיה ובראיות. היתר במדינה מסוימת אינו שקול להוכחת יעילות רגולטורית.

כאן הראיות מסווגות כחזקות או מבוססות, בינוניות, מוגבלות, לא מכריעות, שליליות או בלתי נחקרות די הצורך. הסיווג חל על צמד מסוים של התוויה ומוצר. אין להעבירו לבטיחות שימוש לפנאי או למחלה אחרת. תועלת ותופעות לוואי שייכות לאותו משפט.



תרשים 14. ראיות טיפוליות לפי התוויה ופורמולציה. ראיות חזקות מרוכזות ב־CBD תרופתי מטהר לתסמונות אפילפטיות מוגדרות. ראיות בינוניות תומכות במוצרים מתוקננים מסוימים המכילים THC לבחילות מכימותרפיה, לספסטיטיות בטרשת נפוצה ולכמה מצבי כאב כרוני – בדרך כלל בתועלת קטנה ועם יותר תופעות לוואי. חרדה, PTSD, נדודי שינה ראשוניים וטענות פליאטיביות רחבות נשארים מוגבלים או לא מכריעים.

מבוסס: CBD מטהר לתסמונות אפילפטיות מוגדרות

כמה ניסויי שלב III מראים ש־CBD תרופתי מטהר, כתוספת לטיפול אחר, מפחית פרכוסים בתסמונת דרווה, תסמונת לנוקס-גסטו ו־tuberous sclerosis complex (Devinsky et al., 2017; Devinsky et al., 2018; Thiele et al., 2018; Thiele et al., 2021). זוהי הראיה הטיפולית החזקה ביותר לקנבינואידים.

היא צרה במובן המדעי. הניסויים אינם מבססים CBD לכל אפילפסיה, CBD קמעונאי במינון נמוך או קנאביס מן הצמח השלם. הטיפול משתמש במינון מתוקנן לפי משקל ובניטור קליני. מופיעים ישנוניות, שלשול, ירידה בתיאבון ועלייה באנזימי כבד. אינטראקציות עם clobazam ו-valproate חשובות. תרופה יעילה יכולה לדרוש זהירות; זה מה שהופך אותה לתרופה ולא לסמל וולנס.

ראיות בינוניות: בחילות והקאות בעקבות כימותרפיה

Dronabinol ו-nabilone הפחיתו בחילות והקאות הקשורות לכימותרפיה לעומת פלצבו או כמה תרופות ישנות נגד הקאה, אך חלק גדול מן הראיות קדם למשטרים המודרניים. תופעות פסיכואקטיביות וניורולוגיות שכיחות. ניסוי אקראי בן זמננו מציע שמיצוי פומי מתוקנן של THC/CBD יכול לסייע כתוספת לתסמינים עמידים (Grimison et al., 2024). בדרך כלל הנחיות ממקמות קנבינואידים לאחר אפשרויות מבוססות או במקרים עמידים נבחרים, לא כקו ראשון אוניברסלי.

ההבדל בין בחילה מכימותרפיה לבין בחילה רגילה חשוב. תועלת במצב אחד אינה מבטלת CHS ואינה תומכת בקנאביס לכל תלונה במערכת העיכול. ההתוויה מגדירה את התרחיש הנגדי.

ראיות בינוניות: ספסטיות בטרשת נפוצה

סקירת Cochrane של 25 ניסויים אקראיים הסיקה ש-nabiximols ותרופות דומות המבוססות על קנאביס כנראה משפרים בטווח הקצר ספסטיות בדיווח המטופל, בעוד מדדים אובייקטיביים עקביים פחות ואירועים ניורולוגיים או פסיכיאטריים עולים (Filippini et al., 2022). Nabiximols הוא תרסיס מתוקנן לרירית הפה ביחס THC:CBD של 1:1, לא קטגוריית בית מרקחת הניתנת להחלפה.

שיפור בדיווח המטופל חשוב; ספסטיות נחוות ולא רק נמדדת. פגיעה בסמיות בשל השפעות פסיכואקטיביות יכולה לפגוע בהבדל סובייקטיבי, ורוב הניסויים קצרים. ראיות בינוניות פירושן אפשרות סבירה למטופלים נבחרים, לא השפעה גדולה או נטולת סיכון.

בינוני אך צנוע: כאב כרוני ונירופתי

סקירות שיטתיות מתעדכנות מוצאות הפחתות קטנות וקצרות טווח בעוצמת כאב כרוני מכמה מוצרים המכילים THC או מוצרים מאוזנים, במיוחד בכאב נירופתי. השיפור בתפקוד קטן יותר או לא ודאי, וסחרחורת, הרגעה, בחילה ותופעות קוגניטיביות עולות (Wang et al., 2021; AHRQ, 2025). הראיות למוצרים עתירי CBD בלבד חלשות יותר.

קל להטעות בתיאור הממוצע. הבדל ממוצע קטן יכול להסתיר מגיבים משמעותיים ואנשים שאינם מגיבים. מערכי enriched enrolment, ציפייה ופגיעה בסמיות יכולים להגדיל תועלת לכאורה. ניסויים קצרים אינם מסוגלים למדוד היטב סבילות, הפרעת שימוש, אירועים קרדיווסקולריים או תפקוד ארוך טווח. הטענה לחיסכון באופיואידים נשארת לא ודאית; ירידה אקולוגית במרשמים אינה מוכיחה שקנבינואידים מחליפים אופיואידים בבטיחות אצל אדם.

מובל: טיפול פליאטיבי ותסמיני סרטן

קנבינואידים משמשים לכאב, תיאבון, שינה, בחילה ומצוקה במחלה קשה, שבה מטרות המטופל וסבילותו לסיכון עשויות להיות שונות. עם זאת, סקירה שיטתית של 52 מחקרים, ובהם 20 ניסויים אקראיים ו-4,786 משתתפים, לא מצאה שיפור רחב ואמין בתסמינים פליאטיביים או באיכות חיים (Doppen et al., 2022). בניסויי תיאבון ותיקים היה megestrol יעיל יותר מ-dronabinol באנורקסיה הקשורה לסרטן.

ראיות אוכלוסייה לא מכריעות יכולות להתיישב עם שימוש אישי לאחר מיצוי חלופות. הן אינן מצדיקות טענה כללית שקנאביס מטפל בסרטן או משפר הישרדות. השפעות נוגדות גידול במעבדה בריכוזים מסוימים אינן ראייה באונקולוגיה קלינית, והחלפת טיפול יעיל בסרטן בקנאביס מסוכנת.

מוגבל ותלוי מצב: שינה

קנבינואידים עשויים לשפר מעט שינה בדיווח עצמי אצל אנשים עם כאב כרוני. הראיות לנדודי שינה ראשוניים מעטות. THC יכול לקצר הירדמות אצל חלק מן המשתמשים ובה בעת לשנות ארכיטקטורה, ליצור סבילות, השפעה ביום הבא ונדודי rebound בהפסקה. תחושת הרגעה אינה הוכחה לשינה משקמת. ניסויים צריכים למדוד שינה אובייקטיבית, תפקוד ביום, תלות ומעקב.

מוגבל או לא מבוסס: חרדה, PTSD ופסיכوزה

ל-CBD אותות מוקדמים לחרדה, לעיתים במנות של מאות מיליגרמים, אך הניסויים קטנים והטרורניים. מטא-אנליזה משנת 2026 של 54 ניסויים אקראיים ובהם 2,477 משתתפים לא מצאה תועלת מובהקת לקנבינואידים בהפרעות חרדה, PTSD, הפרעות פסיכוטיות או הפרעת שימוש באופיואידים, ולא מצאה ניסויי דיכאון מתאימים (Wilson et al., 2026). זהו עדכון מפכח לנרטיבים שיווקיים.

ב-PTSD, דיווחים תצפיתיים על שיפור בשינה או בסיוטים פגיעים לביריה ולציפייה; ראיות מבוקרות אינן מראות שיפור אמין בכלל התסמינים. THC יכול להחמיר חרדה, קוגניציה וסיכון לפסיכוזה. בפסיכוזה, ניסוי נלווה יחיד ב-CBD הראה אות צנוע, אך הראיות המשולבות נשארות לא ברורות; CBD צרכני אינו טיפול אנטי-פסיכטי (McGuire et al., 2018; Di Francesco et al., 2026).

כלל לראיות טיפוליות

ככל שמוצר קרוב יותר לתרופה מאופיינת – הרכב ידוע, פורמולציה יציבה, מנה ניתנת לשחזור, ניסוי ייחודי להתוויה וניטור תופעות לוואי – כך הראיות נעשות ניתנות יותר לפרשנות. מורכבות של צמח שלם אינה רעה מעצם טבעה, אך היא מקשה על ייחוס ועל שחזור. נטל ההוכחה עולה כאשר ההרכב משתנה.

22. פגיעות היא התפלגות, לא סוג של אדם

סיכון הבסיס משנה את הסיכון המוחלט

הסיכון מרובד. היסטוריה משפחתית של פסיכוזה, חוויות קודמות דמויות-פסיכוזה, הפרעה דו־קוטבית, תגובות חרדה קשות, טראומה מוקדמת, ADHD, אימפולסיביות, נדודי שינה, מחלה קרדיווסקולרית, היריון ושימוש בכמה חומרים יכולים לשנות את קו הבסיס הרלוונטי או את הדרך לנזק. אף אחד מהם אינו נבואה. רוב האנשים בעלי גורם פגיעות לא יחוו כל תוצאה; תוצאות שליליות יכולות להתרחש גם בלי גורם מוכר.

מודל סיכון מועיל מפריד בין רגישות לחשיפה. אדם בעל רגישות נמדדת נמוכה יכול להגדיל סיכון באמצעות שימוש יומי עתיר THC. אצל אדם בעל פגיעות משפחתית חזקה, חשיפה שנראית צנועה ברמת האוכלוסייה יכולה ליצור סיכון מוחלט בעל משמעות. במודל לוגיסטי:

$$\text{logit}[P(Y=1)] = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 V + \beta_3 (X \times V),$$

כאשר X היא החשיפה ו- V היא הפגיעות. איבר האינטראקציה יכול להיות אפס בסולם הסיכויים הכופלי, בעוד הבדלי הסיכון המוחלט משתנים מאוד מפני שהסתברות הבסיס שונה. היעדר אינטראקציה סטטיסטית אינו חסינות קלינית.

היסטוריה פסיכיאטרית משפחתית ואישית

קרוב משפחה מדרגה ראשונה עם מחלה בספקטרום הסכיזופרניה או הפרעה דו־קוטבית מעלה דאגה מפני שסיכון הבסיס גבוה יותר. הוא אינו מאפשר לחשב הסתברות מדויקת המיוחסת לקנאביס. הזיות קודמות, פרנויה קשה, מאניה או פסיכוזה המושרת בקנאביס הן אזהרות מיידיות יותר. המשך שימוש לאחר פסיכוזה מנבא תוצאות גרועות, ולכן הימנעות מ-THC היא גורם שינוי בעדיפות גבוהה.

היסטוריית חרדה אינה מבטיחה פאניקה וגם לא בטיחות. תגובת פאניקה קודמת למנה גבוהה היא מידע אישי חשוב. דיכאון וטראומה יכולים להניע שימוש ולהגדיל סיכון דרך טיפול עצמי. הערכה צריכה לעקוב אחר סדר הזמן: אילו תסמינים קדמו לשימוש, מה משתנה בשיכון, מה משתנה בגמילה ומה נשאר בזמן הפחתה מתמשכת?

ADHD, אימפולסיביות ובקרה ניהולית

ADHD קשור להתחלת שימוש מוקדמת יותר ולסיכון גבוה יותר להפרעת שימוש באמצעות אימפולסיביות, קושי בדחיית תגמול, איזוסות רגשי, קושי בבית הספר וגנטיקה משותפת. קנאביס יכול להרגיש מרגיע בזמן שהוא פוגע בקשב ובלמידה. התגובה הסובייקטיבית אינה מאבחנת ADHD ואינה מדגימה טיפול. טיפול יעיל ב־ADHD, מבנה ושינה יכולים להפחית את הבעיה שהקנאביס נדרש לפתור.

טראומה והקשר חברתי

טראומה יכולה לשנות תגובת דחק, חיזוי איום, שינה ונגישות לקשרים בטוחים. קנאביס עשוי להציע מרחק מהיר ממצבים בלתי נסבלים. מצוקה גם מערבת קשרים עם תוצאות פסיכיאטריות. התייחסות לטראומה כמטרד סטטיסטי בלבד תהיה שגויה מבחינה אתית ומדעית; היא חלק מן המערכת הסיבתית.

חוסר יציבות בדיוור, הפללה, אפליה, שיווק, נגישות למוצר, נורמות של בני גיל והזדמנויות מעצבים חשיפה ותוצאות. לאותה תדירות יכולים להיות מחירים תפקודיים אחרים בסביבות שונות. הסבר חברתי אינו מוחק פרמקולוגיה, ופרמקולוגיה אינה מוחקת מבנה חברתי.

שינה ושימוש בכמה חומרים

חוסר שינה מגדיל טעויות קוגניטיביות, תגובתיות רגשית וחוויות חריגות. הוא יכול גם להניע שימוש וגם להגביר את השפעותיו השליליות. אלכוהול מוסיף פגיעה; ניקוטין מוסיף תלות ועומס נשימתי; ממריצים מוסיפים עומס לבבי ופסיכיאטרי; תרופות מרדימות מוסיפות ישנוניות. מחקרים רבים מכנים אותם „מערבבים“, אך בחיים הם לעיתים קרובות חשיפות המקיימות אינטראקציה.

פגיעות משנה תוצאות שונות במסלולים שונים
סינתזה איכותית: ריק / תלוי הקשר / חשוב / זהירות בעדיפות גבוהה

שלב התפתחות מוקדם	H	I	H	I	C	H
פסיכזה במשפחה	C	H	C	—	—	C
פרנויה / מאניה בעבר	I	H	I	C	C	I
שיבוש שינה	I	I	H	H	I	I
טראומה / מצוקה	I	I	I	C	C	I
THC גבוה + שימוש יומי	H	H	H	H	I	H
מחלת לב וכלי דם	—	C	C	I	H	C
היריון	—	—	—	C	I	H
אלכוהול / תרופות מרדימות	I	I	I	H	H	I
	CUD	פסיכזה	קוגניציה	נהיגה	גופני	התפתחות

זה אינו מחשבון מאומת. הגורמים משנים הסתברות ועדיפות קלינית; אך אחד אינו קובע תוצאה.

תרשים 15. מטריצת פגיעות. תזמון התפתחותי, פגיעות פסיכיאטרית, שינה, טראומה, מצב קרדיווסקולרי, עוצמת מוצר, תדירות, דרך ושימוש מקביל משנים תוצאות שונות. הגורמים מזיזים הסתברות; הם אינם מחלקים אנשים ל„בטוחים“ ול„אבודים“.

23. Flow Hijacked: קנאביס במוח מסתגל ולא-ליניארי

מרחב מצבים ומסלולים

מרחב מצבים מייצג את התצורות האפשריות של מערכת באמצעות משתנים נבחרים. עבור קנאביס, מצב מפושט יכול לכלול עוררות, מצב רוח, בולטות, יציבות זיכרון עבודה, כמיהה, לחץ שינה, שיכרון וביטחון חברתי. מסלול הוא הדרך שבה המערכת נעה במרחב. המשתנים הם הפשטות; הממדיות האמיתית של המוח גדולה לאין שיעור.

אותה הפרעה יכולה ליצור מסלולים אחרים מפני שתנאי ההתחלה שונים. חשיפה בינונית ל-THC אחרי שינה, אוכל וביטחון יכולה להעביר מערכת אחת לרגיעה ואז חזרה לקו הבסיס. אותה חשיפה נומינלית בזמן חוסר שינה ופרנויה מתהווה יכולה לחצות גבול לפאניקה או לפסיכזה. אי-ליניאריות פירושה שהשפעה אינה בהכרח יחסית למנה ושאיןטראקציות חשובות יותר סמוך לספים.

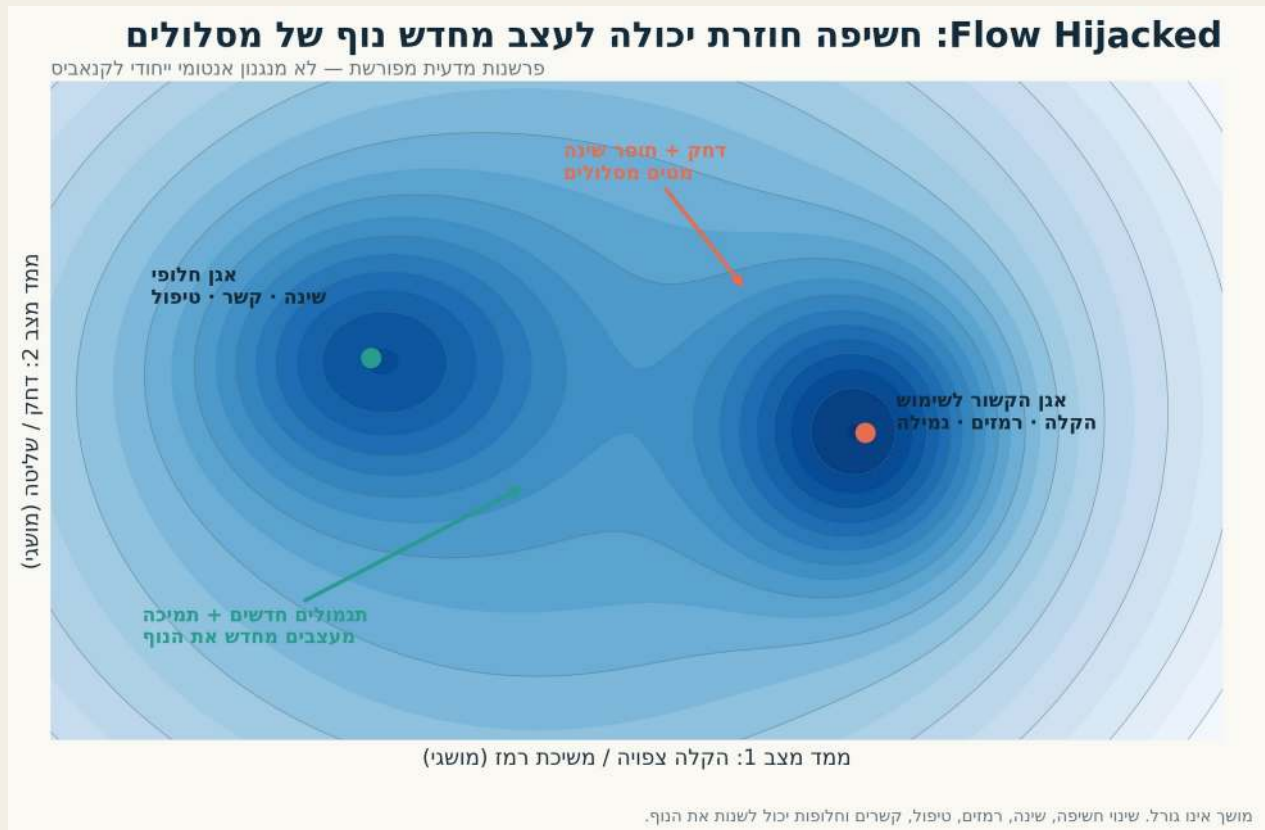
מטא-יציבות

תפקוד מוח בריא אינו יציבות קשיחה וגם לא מעבר מקרי. רשתות יוצרות קואליציות חולפות המתאימות למשימה, נשארות זמן מספיק כדי לתפקד ומתפרקות כשהתנאים משתנים. מטא-יציבות זו תומכת בתנועה גמישה בין קשב, זיכרון, חקירה ומנוחה. THC יכול לשנות צימוד ותזמון בין רשתות, וליצור גם אסוציאציה יוצאת דופן וגם ירידה בשליטה (Kelso, 2012).

הכינוי „מטא-יציב“ למצב שיכרון אינו מסביר אותו כשלעצמו. למונח יש ערך רק אם הוא יוצר תחזיות ניתנות למדידה — לדוגמה, שינוי בזמני שהייה, בהסתברויות מעבר או באינטגרציה רשתית תחת חשיפה מבוקרת. הדמיה אנושית מציעה ממצאים רשתיים, אך עדיין אינה חשבון דינמי שלם.

נופי מושכים

מושך הוא מצב או קבוצת מצבים שמערכת דינמית נוטה להתפתח אליהם. אפשר לתאר התמכרות כנוף שבו שילובים רבים של דחק, רמז, שעה ומצב רוח זורמים לשימוש. חזרה, גמילה ואובדן תגמולים מתחרים מעמיקים את האגן. טיפול יכול לעצב את הנוף מחדש באמצעות שינוי גישה, רמזים, שינה, קשר חברתי, הקלה צפויה ותגמול חלופי (Koob and Volkow, 2016; Le Foll et al., 2024).



תרשים 16. מודל מרחב המצבים של *Flow Hijacked*. הקלה חוזרת בעלת ערך גבוה יכולה להעמיק אגן הקשור לשימוש; דחק וחוסר שינה מטים את הנוף; *THC* גבוה יכול ליצור הפרעה גדולה יותר; טיפול ותגמולים חלופיים יכולים לשטח את האגן ולפתוח מסלולים חדשים. זוהי פרשנות מדעית מפורשת, לא מנגנון אנטומי ייחודי לקנאביס שהוכח.

חיזוי ודיוק

תיאוריות עיבוד מנבא מתארות תפיסה ופעולה כהיסק בתנאי אי־ודאות. המוח מעריך את סיבות התחושה ומשקלל טעויות חיזוי לפי הדיוק הצפוי שלהן (Friston, 2010). שינוי בולטות מ-*THC* עשוי לשנות כמה ביטחון מיוחס למחשבה פנימית, לאות גוף או לרמז חברתי עמום. צירוף מקרים תמים יכול להרגיש טעון משמעות. הדבר מתיישב עם חוויה פסיכוטומימטית, אך נשאר סינתזה תיאורטית; אין כיום מבחן קליני המודד את „שקלול הדיוק” של אדם טוב מספיק כדי לנבא תגובה.

בטיפול עצמי, המוח עשוי לחזות שמצוקה בלתי נסבלת ללא קנאביס ושהשימוש יסיר אותה באופן אמין. אישור חוזר מגדיל ביטחון; בשפת למידת חיזוק, פעולה שלאחריה הקלה אמינה רוכשת ערך (Sutton and Barto, 2018). גמילה יכולה לספק ראייה חדשה לתחזית. מודל עתידי בר־בחינה ישלב דחק רגעי, חשיפה לרמז, כמיהה, שימוש, הקלה ומחיר מאוחר בנתוני אורך אינטנסיביים. עליו לנבא טוב יותר ממדדי תדירות פשוטים לפני שיטען לערך קליני.

פגיעות לא-ליניאריות

מושג הסף מסביר מדוע ממוצעי קבוצה יכולים להתקיים לצד תגובות קשות נדירות. נניח שמשנתה יציבות סמוי z תלוי בפגיעות בסיסית v , בחשיפה x , בחוסר שינה s ובדחק q :

$$z = a + b_1v + b_2x + b_3s + b_4q + b_5xs + b_6xv.$$

אם מעבר נעשה סביר יותר כאשר z חוצה סף, לאותה חשיפה ל-THC יהיו תוצאות גדולות יותר סמוך לסף. המשוואה להמחשה. המקדמים אינם ידועים; המשתנה הסמוי אינו סמן ביולוגי. היא מונעת טעות לוגית שכיחה: מכך שרוב הנחשפים אינם חוצים סף לא נובע שהחשיפה לא תרמה אצל מי שכן חצו.

ראיות מבוססות, סינתזה והשערה

מבוסס: THC פועל ב- $CB1$, פוגע באופן חריף בקוגניציה, יכול ליצור תסמינים דמויי-פסיכוזה, ושימוש חוזר יכול ליצור סבילות, גמילה והפרעת שימוש. נתמך בהתכנסות: שימוש מוקדם, תכופ ונשיא THC נושא סיכון גבוה יותר להפרעת שימוש ולפסיכוזה; המשך שימוש לאחר פסיכוזה מנבא מעידה. סינתזה של Flow Hijacked: התהליכים מקיימים אינטראקציה כנוף לא-ליניארי של למידה ופגיעות. השערה חדשה: שקלול דיוק תלוי-מצב ודינמיקת מעברים יכולים לנבא מראש הסלמה או תגובה שלילית. ההפרדה בין הרמות אינה זהירות רטורית; היא התנאי לתיאוריה מועילה.

24. מיתוסים וחצאי אמיתות**„טבעי פירוש בטוח“**

מקור טבעי אינו מכריע דבר על מנה, פעולת קולטן, עשן, זיהום או פגיעות. תרופות מועילות רבות ורעלים חזקים רבים טבעיים. קנאביס מכיל מולקולות פעילות ביולוגית; לכן הוא יכול לעזור ולהזיק. התיקון אינו „טבעי פירוש מסוכן“, אלא „מקור אינו הערכת בטיחות“.

„קנאביס אינו מזיק“

שגוי כהכללה. פגיעה חריפה, פאניקה, הפרעת שימוש, גמילה, סיכון לפסיכוזה, גירוי דרכי האוויר מעישון, CHS, פגיעה בנהיגה, הרעלת ילדים ודאגות בהיריון נתמכים בעוצמות שונות. הנזק אינו אחיד ורבים אינם מפתחים תוצאות קשות. היחידה המדויקת היא מסלול מוצר-מנה-אדם-זמן.

„קנאביס הורס את המוח“

לא נתמך כהכללה. פגיעה קוגניטיבית חריפה מבוססת היטב; שימוש תכופ בצעירים קשור להבדלים קוגניטיביים ממוצעים קטנים; ממצאי הדמיה הטרורגניים; ומדדים רבים משתפרים בהימנעות. חשיפה כבדה ומוקדמת עשויה לשאת סיכון מתמשך אצל חלק מן האנשים, ולמידה שהוחמצה יכולה להישאר בלי נגע קבוע. הראיות תומכות בזהירות, לא בקריקטורה של הרס נזירונים.

„CBD מבטל THC“

לא באופן אמין. ל-CBD ול-THC פרמקולוגיה שונה, ו-CBD יכול לשנות השפעות נבחרות באופן תלוי הקשר. מחקרים מבוקרים עדכניים אינם מראים הגנה אמינה מפגיעה קוגניטיבית, פסיכוטית או בנהיגה מ-THC ביחסים שכיחים. בתנאים מסוימים CBD יכול אף להעלות חשיפת THC באמצעות אינטראקציה מטבולית. פחות THC הוא, באופן אמין יותר, פחות THC.

„קנאביס אינו ממכר“

שגוי. הפרעת שימוש בקנאביס היא הפרעה מתוקפת; סבילות וגמילה אמיתיות; כחמישית מן המדגמים של מי שהשתמשו אי פעם וחלקים גדולים יותר מן המשתמשים התכופים בהווה עומדים בהגדרות משתנות של ההפרעה. הסיכון גבוה יותר בשימוש סדיר מוקדם, יומי ועתיר THC. התמכרות היא תהליך למידה והסתגלות עצבית, לא חולשה.

„כל מי ששתמש מתמכר“

שגוי. רוב מי שהשתמשו אי פעם אינם מפתחים הפרעה חמורה. הערכת הסיכון תלויה במכנה ובדפוס. ההכרה בהתפלגות מגינה גם מסטיגמה וגם משאננות.

„אינדיקה מרדימה; סאטיבה מעוררת“

תוויות מסחריות אינן מקודדות באופן אמין כימיה או מוצא גנטי. ציפייה וריח יכולים לעצב חוויה, ומוצרים באמת שונים. מנת THC, CBD, מרכיבים אחרים, דרך, סבילות והקשר אינפורמטיביים יותר מן התוויות הבינאריות.

„שימוש רפואי מוכיח בטיחות בשימוש לפנאי“

פורמולציה מתוקנת יכולה להיות יעילה בהתוויה אחת ולא בטוחה בהקשר אחר. אופיואידים הם רפואיים ומסוכנים; כימותרפיה רפואית ורעילה. ניסוי CBD תרופתי אינם מתקפים רכזים עתירי THC או חשיפה לעשן. הראיות שייכות להתערבות ולתוצאה המסוימות.

„קנאביס גורם לסכיזופרניה“

מוחלט מדי. קנאביס אינו הכרחי ואינו מספיק. לסכיזופרניה סיבות רבות. האמירה החזקה והצרה יותר היא ש-THC כנראה תורם סיבתית לפסיכוזה אצל חלק מן האנשים, עם סיכון גבוה יותר בחשיפה תכופה עתירת עוצמה ובנוכחות פגיעות.

„לקנאביס אין כל קשר לסכיזופרניה“

אינו מתיישב עם השפעות THC מבוקרות, מחקרי מנה-תגובה, דפוסי עוצמה, גיל הופעה מוקדם יותר, מעבר לאחר פסיכוזה המושרת בקנאביס ומעידה עם המשך שימוש. ערבוב ודו־כיווניות משנים את האומדן הסיבתי; הם אינם מוחקים את האות המתכנס.

25. צמצום נזק בלי הוראות לשיכון

למניעה יש מדרג

הרווח ההתפתחותי הגדול ביותר הוא בדחיית התחלה ובמניעת מעבר מהתנסות לשימוש תכוף עתיר THC. הדחייה אינה מבוססת על גיל קסום; היא מפחיתה חשיפה בזמן התפתחות ומקצרת את ההזדמנות המצטברת לתלות. למשתמשים, הפחתת תדירות והימנעות מ-THC עתיר עוצמה יכולות להפחית כמה סיכונים. הימנעות מעשן מפחיתה סיכון שרפה אך אינה מבטלת שיכון או תלות.

צמצום נזק חינוכי אינו מחייב ללמד כיצד למקסם השפעה. הוא מזהה תנאים המנבאים נזק:

- אין לנהוג, להפעיל מכונות או לשלב קנאביס עם אלכוהול בזמן פגיעה.
- יש לשמור מוצרים משכרים באריזתם המקורית, נעולים הרחק מילדים ומבעלי חיים.
- יש להתייחס להשפעה פומית מאוחרת ככזו שעלולה להימשך יותר מן הצפוי, לא להסיק מהיעדר השפעה מיידית שאין השפעה.

- יש להימנע מ-THC בהיריון ובהנקה ולחפש חלופות יעילות לתסמין המטופל.
- יש להתייחס ברצינות לפרנויה חדשה, הזיות, מאניה, כאב בחזה, עילפון או הקאות מתמשכות.
- חשוב לזהות הסלמה, ניסיונות כושלים להפחית, שימוש בוקר או כל היום, גמילה, כשל בתפקיד וצמצום פעילויות.
- יש לברר אינטראקציות עם רוקח או קלינאי, במיוחד ב-CBD תרופתי, תרופות מרדימות, תרופות נגד פרכוסים, נוגדי קרישה או תרופות בעלות טווח טיפולי צר.
- העקרונות אינם מגדירים מנה בטוחה. הם נותנים עדיפות להפחתות בעלות מנוף גדול ולזיהוי מוקדם.

מתי העזרה דחופה

הערכה דחופה מתאימה לבלבול חמור, פסיכוזה עם התנהגות מסכנת, פרכוס, אובדן הכרה, כאב בחזה, תסמינים דמויי שבץ, כוונה אובדנית או הקאות מתמשכות עם התייבשות. סביבה רגועה ותקשורת לא שיפוטית עוזרות, אך אינן מחליפות טיפול רפואי.

מתי אין מצב חירום – אבל עזרה חשובה

תלות מופיעה לעיתים בשקט: השינה נעשית בלתי אפשרית בלי שימוש, תוכניות להפחית נכשלות שוב ושוב, הסבילות עולה, או הקשרים והעבודה מצטמצמים. רפואת משפחה, רפואת התמכרויות, פסיכיאטריה, שירותי נוער ופסיכותרפיה מבוססת ראיות יכולים לעזור. קלינאי צריך לשאול מה השימוש משיג ולטפל בכאב, בטרומה, ב-ADHD, במצב רוח או בנדודי שינה הנלווים. הסרת הסם בלי החלפת תפקידו היא תוכנית חסרה.

היררכיה של בריאות הציבור

צעדי אוכלוסייה יכולים לכוון לסימון מדויק של עוצמה ומנה, אריזות עמידות לילדים, בדיקות זיהום, הגבלות שיווק, ניטור מוצרים עתירי THC, מניעת נהיגה תחת השפעה, טיפול לא מעניש בהיריון ונגישות לטיפול. לגליזציה ולאיסור יש השפעות מעבר לפרמקולוגיה. הערכת מדיניות מדעית צריכה למדוד דפוסי שימוש, הפרעת שימוש, פסיכוזה, הרעלות, שוויון, נזקי מערכת המשפט וחשיפה מסחרית – לא להשתמש בתוצאה אחת כפסק דין.

26. החזית: שאלות אמינות בלי תשובות מוקדמות

איתות קנבינואידי ייחודי למעגל

כלים גנטיים, אופטיים ומולקולריים חדשים יכולים להבחין בין השפעות CB1 לפי סוג תא, מסלול וזמן. אותו קולטן על מסוף GABA ועל מסוף גלוטמט יכול לדחוף מעגל בכיוונים שונים. איתות מוטה והטרומרים של קולטנים עשויים להציע סגוליות טיפולית, אך התרגום ממערכות מהונדסות לבני אדם מוקדם. „תרופת CB1” אינה קטגוריה תפקודית אחת.

הדמיה התפתחותית ומדידה אינטנסיבית

עוקבות פרוספקטיביות גדולות אוספות כיום שוב ושוב הדמיה, קוגניציה, גנטיקה, סביבה ושימוש בחומרים לפני התחלה ואחריה. ההבטחה שלהן תלויה במדידה טובה יותר של חשיפה לקנבינואידים, ברישום מראש, במודלים תוך-אישיים ובשחזור עצמאי. מדידת שינה לבישה ודגימה אקולוגית רגעית יכולות למקם חשיפה בתוך דחק ולמדידה אמיתיים. התחום חייב להימנע מלהציג פרסומים חוזרים מעוקבה אחת כעוקבות חוזרות.

גנטיקה ופגיעות פוליגנית

מחקרי גנום גדולים ורב־מוצאיים מאשרים שהפרעת שימוש בקנאביס פוליגנית וקשורה גנטית לתכונות של שימוש בחומרים ולהפרעות פסיכיאטריות אחרות (Levey et al., 2023). זו התקדמות בביו־לוגיה ברמת האוכלוסייה. ציונים פוליגניים נוכחיים חסרים דיוק, יכולת העברה בין מוצאים וסגוליות קלינית לניבוי מי יפתח הפרעת שימוש או פסיכוזא לאחר קנאביס. היסטוריה משפחתית וקלינית עדיין מעשית יותר.

הבדלים הקשורים למין

הורמוני מין מקיימים אינטראקציה עם איתות אנדוקנבינואידי, ומחקרים קדם־קליניים מציעים רגישות, סבילות, השפעות דחק ותוצאות התפתחותיות תלויות מין. הממצאים בבני אדם מעורבים וכרוכים במנה, במוצר, בהרכב גוף, בחשיפה חברתית ובדפוסי שימוש ממוגדרים. „נשים רגישות יותר” או „גברים בסיכון גבוה יותר” הן הכללות גסות מדי. נדרש מחקר מפולח לפי מין ובעל עוצמה מספקת.

אפיגנטיקה, איתות חיסוני ומיקרוגלייה

חשיפה לקנאביס קשורה להבדלים אפיגנטיים בזרע, בדם וברקמות אחרות, ו־THC בגיל ההתבגרות משנה תוצאות מיקרוגליאליות וסינפטיות במודלים של בעלי חיים. הממצאים קדם־קליניים או תצפיתיים, ייחודיים לרקמה ופגיעים לערבוב בטבק ובגורמים אחרים. הבדל במתילציה אינו ראיה למחלה תורשתית; שינוי במיקרוגלייה של עכבר אינו אבחנה קוגניטיבית באדם (Hasegawa et al., 2023; Holloman et al., 2021).

פסיכיאטריה חישובית וסמנים ביולוגיים

משימות חישוביות יכולות להעריך קצב למידה, אי־ודאות, רגישות לתגמול ועדכון אמונה. בשילוב אתגר פרמקולוגי ודגימה אורכית הן אולי יזהו מנגנוני פרנויה או מעידה. סמן ביולוגי צריך לנבא מעבר לגיל, תדירות, עוצמה, תסמינים והיסטוריה לפני שיוסיף ערך קליני. אין כיום בדיקת דם, סריקה או ציון פוליגני המאשרים שאדם בטוח לשימוש עתיר THC.

רפואת קנבינואידים מדויקת

רפואה מדויקת תתאים מולקולה מאופיינת ופורמולציה להתוויה, לפרופיל מטבוליזם, לתרופות במקביל, לפגיעות ולתוצאה בעלת משמעות. היא דורשת מוצרים מתוקננים, נתוני מנה-חשיפה, מחקרי אינטראקציות, מעקב ארוך, הגדרות מגיב מתוקפות ושקיפות בנזקים. הקטגוריות הקמעונאיות הנוכחיות רחוקות מן הרף. תרופות קנבינואידיות חדשות עשויות לנצל CB1, CB2, היקפי, שינוי אנזימים, אתרים אלוסטריים או איתות מוטה בלי לשחזר שיכרון THC. כישלונות ורעילויות מן העבר מחייבים צניעות.

תוכנית המחקר שהתחום צריך

דור המחקרים הבא צריך למדוד חשיפה ממשית ל־THC ול־CBD ולא רק „שימוש”; לדגום ביתר משתמשים מוקדמים ותכופים ומשתמשי רכזים; לקבוע קו בסיס של קוגניציה ותסמינים; להפריד השפעות חריפות, שוירות, של גמילה ומתמשכות; לדווח סיכון מוחלט לצד יחסי; לנתח הפסקה והפחתה; לכלול מוצאים ומינים מגוונים; ולרשום מראש מודלים סיבתיים. ניסויים טיפוליים זקוקים למשווים פעילים, בדיקות סמיות, תפקוד, תוצאות הפרעת שימוש ומעקב של שנים ולא שבועות.

27. סיכום: דיוק הוא עמדה מוסרית

קנאביס הוא צמח, שוק מוצרים משתנה, מערכת של מולקולות, אירוע פרמקולוגי התלוי בדרך, פרקטיקה חברתית, תרופה בצורות נבחרות ואובייקט אפשרי של התמכרות. קריסת השכבות זו לתוך זו הופכת גם תמיכה וגם אזהרה לפחות אמיתית.

THC ו-CBD שונים מבחינה פרמקולוגית. המערכת האנדוקנבינואידית היא ארכיטקטורת ויסות יסודית, לא סיסמת וולנס. מוצרים מודרניים עתירי THC יכולים ליצור חשיפות שונות מחומר צמחי היסטורי דל עוצמה. הפרעת שימוש בקנאביס אמיתית. התזמון ההתפתחותי חשוב בלי גיל קסום של השלמה. פסיכוזא דורשת התייחסות רצינית בלי לטעון שקנאביס מסביר את כל הסכיזופרניה. לקנבינואידים מתוקננים יש ערך טיפולי אמיתי בהתוויות נבחרות, ואין להכליל ממנו לכל מוצר.

הראיות אינן סימטריות. פגיעה חריפה מ-THC, השפעות פסיכוטומימטיות, סבילות, גמילה ויעילות CBD תרופתי בתסמונות אפילפטיות מוגדרות מבוססות היטב. תרומה סיבתית לפסיכוזא תחת חשיפה תכופה עתירת THC נתמכת בראיות מתכנסות, אך אי-אפשר לייחס אותה בוודאות לאדם יחיד. אומדנים כרוניים של קוגניציה, מצב רוח, לב וכלי דם, רבייה והתפתחות לפני הלידה נושאים יותר ערבוב והטרוגניות. אי-ודאות צריכה לשנות את הפעלים, לא להעלים את הנושא.

נקודת המבט של Flow Hijacked מוסיפה רעיון ממושמע אחד: תוצאות נוצרות ממסלולים במערכות מסתגלות. מנה פוגשת היסטוריה. הקלה מלמדת חזרה. גמילה משנה את קו הבסיס הפיכח. דחק מטה את הנוף. התפתחות משנה את מה שנלמד. סביבה מספקת חלופות או מסירה אותן. לכן חשיפות דומות יכולות להוביל להנאה, לרפואה, לפגיעה חולפת, לתלות או לערעור.

מן המודל נובעת חמלה. אדם לעולם אינו מצטמצם לבחירת מוצר או לאבחנה. השאלה אינה אם היה חזק דיו להתנגד למולקולה. השאלה היא כיצד ביולוגיה, למידה, סבל, הנאה, הזדמנות ועיצוב מוצר ארגנו מסלול — ואילו שינויים יכולים לפתוח מסלול אחר.

דיוק אינו קור. הוא הסירוב להגזים בסיכון, למחוק תועלת, להסתיר מגבלה או להפקיר אדם בתוך סיסמה.

נספחים

נספח א — רכישת המחקר וארכיטקטורת הראיות

היקף ומועד חתך

חיפוש הראיות נסגר ב-4 בספטמבר 2026. תהליך הרכישה החל בגילוי נושאים רחב, המשיך בחיפושים מובנים לפי תחום, אימות מקורות, חילוץ ראיות, חיפוש סתירות ודירוג ברמת הטענה. הקורפוס המדעי מכיל 202 רשומות תקפות לנושא ומאונדקסות ב-PubMed, שנבחרו מתוך 863 מועמדות שאוחרו במכונה, ולצדן ארבעה-עשר דוחות סמכתיים, הנחיות, מסמכים רגולטוריים ומקורות נתונים — בסך הכול 216 מקורות מוקפאים. בפנקס הראיות 116 טענות נושאות-משקל.

הקורפוס מוטה במכוון לסקירות שיטתיות, מטא-אנליזות, סקירות-על, ניסויים אקראיים, עוקבות פרוספקטיביות, מרשמים, מערכים המבוססים על מידע גנטי, פרמקולוגיה ניסויית, הדמיה מוחית והנחיות קליניות מרכזיות. עדכניות לא הורשתה להחליף איכות מערך. עבודות ישנות נשמרו כאשר ביססו פרמקולוגיית קולטנים, פרמקוקינטיקה, תוקף אבחוני או יעילות קלינית מכרעת.

מקור גילוי: הסרטון שסופק

הפרק המלא של Huberman Lab, *The Effects of Cannabis (Marijuana) on the Brain & Body*, שימש מקור רעיוני לגילוי נושאים. המבנה שלו סייע לזהות שאלות על קטגוריות מוצרים, דרכי מתן, המערכת האנדוקנבינואידית, הורמונים, קוגניציה, פסיכოזה, יצירתיות ותזמון התפתחותי. הוא לא הוכנס כראיה מדעית ואינו תומך בשום טענה מהותית. כל טענה מדעית שעלתה ממפת הנושאים שלו נבדקה באופן עצמאי.

תחומי הרכישה

השאלות אורגנו בשלושה-עשר תחומים חופפים: ביולוגיית הצמח וכימיה; טקסונומיית מוצרים ועוצמה; מדעי מוח מולקולריים של המערכת האנדוקנבינואידית; פרמקולוגיית THC/CBD; פרמקוקינטיקה ודרך; קוגניציה חריפה; התפתחות מתבגרים והדמיה; פסיכוזה והסקה סיבתית; מצב רוח וטיפול עצמי; הפרעת שימוש וגמילה; בריאות גופנית ונהיגה; היריון ורבייה; טיפול, אינטראקציות ומדע בחזית.

החיפושים השתמשו בצירופים מבוקרים ובטקסט חופשי של cannabis, marijuana, cannabinoid, THC, cannabidiol, CB1, CB2, anandamide, 2-AG, psychosis, cognition, adolescent, pregnancy, driving, potency, concentrate, withdrawal, תוך שימור עבודה קדם-קלינית הכרחית למנגנון. חומרים סמכתיים התקבלו מ-FDA, AHRQ, NASEM, תוך שימור עבודה קדם-קלינית הכרחית למנגנון. חומרים סמכתיים התקבלו מ-FDA, AHRQ, NASEM, NIDA, EUDA, WHO, NICE, ACOG ומרשויות בטיחות תחבורה.

היררכיית הכללה

בראש ההיררכיה עמדו סינתזות שיטתיות ועדכניות והנחיות סמכותיות בעלות שיטות שקופות. ביעילות טיפולית שלטו ניסויים אקראיים ובחינה רגולטורית. לנזקים נדירים ולחביון ארוך נדרשו עוקבות גדולות, מרשמים ומחקרי מקרה-ביקורת. מחקרים בעלי מידע גנטי שימשו לבחינת פגיעות משותפת, לא כפסק דין סיבתי אוטומטי. אתגר THC ניסוי קישר חשיפה פעילה בקולטן לקוגניציה חריפה ולתסמינים דמויי-פסיכוזה. מחקרי תא ובעל חיים הוגבלו למנגנון וסומנו קדם-קליניים.

מקורות קיבלו משקל נמוך יותר כאשר החשיפה לא הוגדרה, שימוש לאורך החיים אוחד עם שימוש יומי, עוצמה הייתה חסרה, המערך היה רחב, השליטה בטבק או בתסמינים קודמים הייתה חלשה, מדגם

ההדמיה קטן, לא תוקנה ריבוי, תוצאות הוחלפו, פרשנות הקשורה לתעשייה לא גילתה כראוי את הקשר, או הוסקו תוצאות קליניות מבעלי חיים. מדגם גדול לא פיצה על חשיפה שנמדדה רע.

סולם הסיבתיות

כתב היד משתמש בסולם הבא:

1. נוכחות או הופעה משותפת: נצפים חומר, קולטן, אבחנה או קשר אוכלוסייה.
2. ניבוי אורכי: החשיפה קודמת לתוצאה, עם חשש מתמשך לסיבות משותפות.
3. מנה-תגובה: הסיכון משתנה עם מנה, תדירות או עוצמה; הדבר מחזק סיבתיות אך אינו מוכיח אותה.
4. סבירות מנגנונית: ראיות קולטן, מעגל או למידה מספקות נתיב אמין.
5. סיבתיות ניסויית: חשיפה אקראית משנה תוצאה חריפה.
6. תרומה סיבתית שעברה טריאנגולציה: כמה מערכים בעלי הטיות שונות מתכנסים.
7. סיבתיות קלינית מבוססת: ניסויים משוחזרים או ראיות סגוליות מאוד תומכים בצמד מוגדר של התערבות ותוצאה.

הסולם ייחודי לתוצאה. THC גורם בניסוי לפגיעה חריפה; אי-אפשר מוסרית לבסס סכיזופרניה עשרות שנים אחר כך בניסוי אקראי. יעילות CBD תרופתי בתסמונות אפילפטיות מוגדרות מבוססת; השפעת CB2 בעכבר אינה מבססת טיפול אנטי-דלקתי באדם.

שדות פנקס הראיות

כל טענה מרכזית נרשמה עם תחום, קטגוריית טענה, נוסח מדויק, שפת ראיות מותרת, מקור, מערך, מדגם ואוכלוסייה, חשיפה, עוצמה כאשר זמינה, גיל, תוצאה, אומדן השפעה, מערבבים, ראיות סותרות, מגבלות ורמת ביטחון. הפועל בטענה הוחלש כאשר הראיות לא תמכו בנוסח הראשוני. הפנקס המלא מצורף למונוגרפיה כטבלה קריאת-מכונה.

ביקורות אדברסריות

לפני הכתיבה הקורפוס אותגר על הרחבה סיבתית, חשיפה בינארית, ניפוח סיכון יחסי, פישוט פסיכזה, טענות כימיה מסחריות והעברת ראיה טיפולית. ביקורת נפרדת למי שמתחת לגיל 25 אסרה את הטענה „המוח נגמר בגיל 25”, דרשה להפריד חשיפה יחידה מחוזרת וחייבה לתאר ממצאי הדמיה כקשרים אלא אם מערך חזק יותר הצדיק ניסוח אחר. לאחר הכתיבה נבדקה כל טענה מספרית מול שורתה בפנקס, כל אמירה הקשורה לגיל נבדקה שוב ושפת Flow Hijacked סומנה כסינתזה או השערה ולא כמנגנון שהתגלה.

נספח ב — הראיות במבט אחד

1. נזקים, התפתחות והתמכרות

שאלה	התשובה הטובה כיום	צורת הראיה	אומדן חשוב	ביטחון וגבול
האם THC חריף פוגע בקוגניציה?	כן; למידה, זיכרון עבודה, קשב מפוצל ותפקוד פסיכומטורי	ניסויים מבוקרים וסקירות שיטתיות	ההשפעה משתנה לפי משימה ומנה	חזק; סבילות יכולה להסתיר תחושה סובייקטיבית

שאלה	התשובה הטובה כיום	צורת הראיה	אומדן חשוב	ביטחון וגבול
האם שימוש כבד בצעירים קשור להבדל קוגניטיבי?	כן, קטן בממוצע	מטא-אנליזה של 69 מחקרים	SMD סביב -0.25	בינוני; בעיקר רוחבי והטרונגי
האם הליקויים מצטמצמים בהימנעות?	לעיתים קרובות	ניתוח ממתן במטא-אנליזה ומחקרי ניטור	בתת-קבוצה מעל 72 שעות: כ-0.08, לא מובהק	בינוני; אינו מוכיח התאוששות מלאה לכולם
האם ההתפתחות נעצרת בגיל 25?	לא	מדעי מוח לאורך החיים	אין נקודת סיום אוניברסלית	חזק
האם שימוש סדיר מוקדם מנבא הפרעת שימוש?	כן	עוקבות ומטא-אנליזה	בכמה עוקבות של צעירים סדירים אומדני תלות סביב שליש	בינוני-חזק; פגיעות משותפת משנה
האם קנאביס יכול למכר?	כן	ראיות אבחוניות, אפידמיולוגיות, גמילה וטיפול	הפרעה בכ-22% במחקרי מי שהשתמשו אי פעם; יותר אצל משתמשים נוכחיים	חזק להפרעה; האחוז תלוי במכנה
האם גמילה אמיתית?	כן	מטא-אנליזה של 47 מחקרים וסקירה קלינית	שכיחות משולבת כ-47% במדגמי שימוש סדיר או תלוי	חזק; הטרונגיות גדולה בין מסגרות
האם עוצמה משנה?	בבירור הרב ביותר לפסיכוזה ולהפרעת שימוש	סקירות שיטתיות, מקרה-ביקורת ופרמקולוגיה	אין סף עוצמה אוניברסלי	בינוני; מדידת מוצר עדיין מוגבלת
האם קנאביס גורם לתסמינים דמויי-פסיכוזה באופן חריף?	THC יכול	מטא-אנליזה של אתגר מבוקר-פלצבו	15 מחקרים, 331 משתתפים; עליות גדולות בתסמינים	חזק; תסמין חריף אינו סכיזופרניה
האם קנאביס קשור להפרעה פסיכוטית?	תרומה סיבתית מסתברת אצל חלק מן האנשים	ניסוי, מנה-תגובה, אורך, גנטיקה והפסקה	שימוש כבד ביותר EU-GEI; OR 3.90 יומי עתיר עוצמה OR 4.8	בינוני-חזק; אינו הכרחי ואינו מספיק
מה בא אחרי פסיכוזה המושרת בקנאביס?	סיכון מעבר משמעותי	מרשם ומטא-אנליזה	כ-34% בסינתזה מ-2020; אומדנים חדשים משתנים	חזק לסיכון גבוה, בינוני לשבר המדויק
האם הפסקה אחרי פסיכוזה משנה?	מסלולים טובים יותר קשורים להפסקה	עוקבות פרוספקטיביות	פחות מעידות ואשפוזים לעומת המשך	בינוני-חזק; לא אקראי לחלוטין
האם קנאביס גורם לדיכאון?	הקשר צנוע; הסיבתיות אינה ודאית	מטא-אנליזה אורכית	שימוש בגיל ההתבגרות → דיכאון OR 1.37	בינוני לקשר

שאלה	התשובה הטובה כיום	צורת הראיה	אומדן חשוב	ביטחון וגבול
האם הוא גורם להתאבדות?	קשור למחשבה ולניסיון; לא הוכח מסלול ישיר פשוט	סקירות ועוקבות	מטא-אנליזת צעירים: מחשבה OR 1.50, ניסיון OR 3.46	קשר בינוני; סגוליות סיבתית מוגבלת
האם הוא מחמיר מחלה דו-קוטבית?	קשור למאניה ולמהלך גרוע	מטא-אנליזות	כמה אומדנים משולבים סביב פי שניים עד שלושה	קשר בינוני; דו-כיווניות מסתברת

2. בריאות גופנית ובריאות

שאלה	התשובה הטובה כיום	צורת הראיה	אומדן חשוב	ביטחון וגבול
האם עישון מגרה דרכי אוויר?	כן	סקירה שיטתית	יותר שיעול, ליחה וצפצופים	בינוני-חזק
האם קנאביס לבדו גורם ל-COPD או לסרטן ריאה?	לא ודאי	עוקבות וסקירות	התוצאות אינן עקביות	ביטחון בינוני באי-ודאות; חשיפה נמדדת רע
האם THC משפיע על הלב וכלי הדם?	מעלה דופק ומשנה לחץ דם באופן חריף	פיזיולוגיה ניסויית	גודל סיכון האירוע אינו ודאי	פיזיולוגיה חזקה, קשר בינוני לאירוע
האם אירועים קרדיווסקולריים קשורים?	כן בסינתזה תצפיתית עדכנית	מטא-אנליזה של 24 מחקרים	RR 1.29 לאירוע כלילי חריף; 1.20 לשבץ; 2.10 לתמותה	בינוני; ערוב שיורי וסינתזה מוקדמת לא מכריעה
האם CHS אמיתית?	כן, לאחר חשיפה ממושכת ותכופה	דפוסים קליניים וסקירות	שכיחות לא ידועה	חזק לתסמונת; הפסקה היא המניעה האמינה ביותר
האם חשיפה לפני הלידה משנה?	קשורה לתוצאות לידה שליליות	כ-51 מחקרים, יותר מ-21 מיליון הריונות	OR 1.75 למשקל נמוך; 1.52 ללידה מוקדמת; 1.57 ל-SGA	קשר בינוני-חזק; ערוב שיורי
האם התפתחות הילד לטווח ארוך מושפעת?	אותות בקשב ובהתנהגות; תוצאות כלליות מעורבות	סקירות תצפיות	אין השפעה מוחלטת יחידה ואמינה	קשר בינוני, דיוק סיבתי מוגבל
האם קנאביס פוגע בנהיגה?	כן, באופן חריף	ניסויי נהיגה וסינתזות התנגשות	OR ותיק להתנגשות כ-1.92, הטרוגני	פגיעה חזקה; השפעת התנגשות מדויקת בינונית

שאלה	התשובה הטובה כיום	צורת הראיה	אומדן חשוב	ביטחון וגבול
האם THC בדם יכול להגדיר פגיעה?	לא בסף אוניברסלי אמין אחד	סקירה שיטתית	ברוב המחקרים אין קשר ביצוע ליניארי	מגבלה חזקה
האם אלקוהול מוסיף סיכון?	כן	מחקרי נהיגה מבוקרים	יותר פגיעה מכל אחד לבדו	חזק
האם SCRA _s הם רק THC חזק יותר?	לא	פרמקולוגיית קולטנים וטוקסיקולוגיה	אגוניזם מלא או בעל יעילות גבוהה שכיח	הבחנה חזקה

ב3. ראיות טיפוליות

התוויה	מוצר או קבוצה	דירוג	איזו תועלת נתמכת?	נזקים או מגבלות עיקריים
פרכוסים בדרווה, לנוקס-גסטו ו־tuberous sclerosis	CBD תרופתי מטהור	חזק/מבוסס	ירידה בתדירות פרכוסים כתוספת	ישנוניות, שלשול, תיאבון, אנזימי כבד; אינטראקציות
בחילה והקאה מכימותרפיה	nabilone, Dronabinol, THC/CBD מתוקנן	בינוני	תועלת כתוספת או בתסמינים עמידים נבחרים	השפעות פסיכואקטיביות; ראיות ישנות קודמות לתרופות מודרניות
ספסטיות בטרשת נפוצה	Nabiximols ומוצרים מתוקננים	בינוני	שיפור קצר טווח וצנוע בדיווח מטופל	מדדים אובייקטיביים פחות עקביים; סחרחורת ותופעות פסיכיאטריות
כאב כרוני/נוירופתי	כמה מוצרים מכילי THC או מאוזנים	בינוני, צנוע	הפחתת כאב קטנה וקצרת טווח	תפקוד מוגבל; הרגעה, סחרחורת, בחילה; ניסויים קצרים
תסמינים פליאטיביים רחבים	קנבינואידים מעורבים	מוגבל/לא מכריע	אין השפעה רחבה ואמינה על איכות חיים	מחלות ומוצרים הטרונגניים; נשירה
נדודי שינה ראשוניים	מוצרי THC/CBD	מוגבל	אותות מועטים; יותר ראיות לשינה הקשורה לכאב	סבילות, שינוי ארכיטקטורה ונדודי rebound
הפרעות חרדה	CBD וקנבינואידים	מוגבל/סותר	מחקרים קטנים חיוביים; אין תועלת אמינה משולבת להפרעה	פערי מנה, מעקב קצר וחרדה מ־THC

התוויה	מוצר או קבוצה	דירוג	איזו תועלת נתמכת?	נזקים או מגבלות עיקריים
PTSD	מעורב	לא מכריע עד שלילי	כלל התסמינים אינו משתפר באופן אמין בסינתזה מבוקרת	ברירה עצמית; אותות שינה בלבד; סיכון להפרעת שימוש
פסיכוזה	CBD מטוהר במינון גבוה כתוספת	מוגבל/סותר	ניסוי אחד חיובי; התועלת המשולבת אינה ברורה	אינו שקול ל-CBD צרכני; אינטראקציות
דיכאון	קנבינואידים	לא נחקר דיו	אין בסיס יעילות מתאים בסינתזה RCT עדכנית	THC עלול להחמיר כמה מסלולים

נספח ג — מפת הגילוי והתיקון מן הסרטון שסופק

הפרק שסופק היה מועיל מפני שניסה לחבר פרמקולוגיה מולקולרית להשפעות בחיים. תרומתו המבנית החזקה הייתה לשאול מה מכילים מוצרי קנאביס, מדוע דרך המתן משנה, כיצד מעגלים עשירי CB1 קשורים לזיכרון ולתנועה, מדוע THC ו-CBD שונים, ומדוע גיל ההתבגרות, פסיכוזה, הורמונים ויצירתיות דורשים טיפול נפרד. השאלות נשמרו כאן.

כמה הסברים דרשו תיקון או צמצום. תוויות *sativa* ו-*indica* מסחריות קושרו בקלות רבה מדי להשפעות מעוררות ומרגיעות; סקרים כימיים וגנטיים אינם תומכים בדיוק הזה. אין לתאר CBD כאגוניסט חזק ב-CB1. CBN הוא קנבינול, לא קנבינול. צירי זמן של מתן פומי, שאיפה ומתן תת-לשוני דורשים איזודאות רבה יותר מטענות על התחלה קבועה. גילוי THC או מטבוליטים אינו מדד לפגיעה עכשווית. טענות על פרולקטין, טסטוסטרון, פוריות והידקקות קורטיקלית היו רחבות מדי ביחס לראיות האנושיות. הרעיון שהמוח משלים התפתחות בדיוק בגיל עשרים וחמש הוחלף במסלולים רציפים והטרוגניים. קשרי דיכאון הופרדו מהוכחה סיבתית. עישון ואידוי הופרדו במקום להיחשב אותה חשיפה ריאתית. עוצמה טופלה כמשתנה המאפשר מנה, עם ראיות שאינן אחידות בין תוצאות.

תפקיד הפרק הסתיים בגילוי שאלות. שום מסקנה במונוגרפיה אינה תלויה בסמכותו.

נספח ד — מילון מונחים

11-הידרוקסי-THC (OH-THC-11): מטבוליט פסיכואקטיבי של THC שנוצר בכבד, ובולט יחסית לאחר חשיפה פומית.

סיכון מוחלט: ההסתברות לתוצאה באוכלוסייה ובתקופה מוגדרות; חיוני לפרשנות השפעה יחסית.

אגוניסט: ליגנד המפעיל קולטן. היעילות יכולה להיות חלקית או מלאה ותלויה במבחן ובמערכת.

מודולטור אלוסטרי: חומר הנקשר מחוץ לאתר הליגנד העיקרי של קולטן ומשנה את תגובתו.

אננדימיד (AEA): שומן קנבינואיד אנדוגני, המכונה גם *N-arachidonylethanolamine*; מתפרק בעיקר בידי FAAH.

קשר: יחס סטטיסטי שעשוי לשקף סיבתיות, סיבתיות הפוכה, ערבוב או צירוף שלהם.

מושך: במודל דינמי, מצב או קבוצה שמסלולים נוטים להתפתח אליהם.

זמינות ביולוגית: החלק מן המנה שניתנה ומגיע למחזור הדם בצורה זמינה.

איתות מוטה: העדפת מסלולי המשך מסוימים בקולטן על פני אחרים בידי ליגנדים שונים.

קנבינואיד: מונח רחב למולקולות מן הצמח, מן הגוף או ממקור סינתטי הפועלות בביולוגיה הקשורה לקנבינואידים.

הפרעה פסיכוטית המושרת בקנאביס: מחשבות שווא או הזיות בולטות הקשורות בזמן לקנאביס וחורגות משיכרון רגיל; דורשת הערכה קלינית.

הפרעת שימוש בקנאביס: תסמונת אבחונית של פגיעה בשליטה, בולטות, שימוש מסוכן או מתמשך, פגיעה בתפקיד, סבילות או גמילה; חומרתה מדורגת לפי מספר הקריטריונים.

CB1: קולטן קנבינואיד מסוג 1, נפוץ בקצוות קדם-סינפטיים ברחבי המוח ונמצא גם בהיקף.

CB2: קולטן קנבינואיד מסוג 2, בולט בביולוגיה החיסונית ונמצא בתאי מערכת העצבים בתנאים תלויי הקשר.

CBD (קנבידיול): פיטוקנבינואיד לא משכר בעל זיקה אורתוסטרית נמוכה ל-CB1/CB2 ומטרות מוצעות רבות; תרופה מאושרת בתסמונות אפילפטיות מסוימות.

CBDA: חומצה קנבידיולית, קודמן צמחי שיכול לעבור דקרבוקסילציה ל-CBD.

CBG: קנביגרול, פיטוקנבינואיד ניטרלי משני הנגזר ממסלול CBGA.

CBGA: חומצה קנביגרולית, קודמן ביוסינתטי חשוב לכמה קנבינואידים חומציים.

CBN (קנבינול): קנבינואיד הקשור בחלקו לחמצון ולפירוק THC; אינו קנבידיול.

כמובר: זן המתואר לפי הרכב כימי נמדד ולא רק לפי שם מסחרי או מורפולוגיה.

רווח סמך: טווח שמייצר הליך סטטיסטי ומשקף אי-ודאות דגימתית תחת הנחות המודל; אינו ההסתברות שפרמטר קבוע יחיד נמצא בטווח שנצפה.

מעורב: גורם הקשור גם לחשיפה וגם לתוצאה ויכול לעוות את הקשר המוערך ביניהם.

תרחיש נגדי: התוצאה שהייתה מתרחשת תחת חשיפה או התערבות אחרת; שאלות סיבתיות משוות מצבים נגדיים.

דקרבוקסילציה: אובדן פחמן דו-חמצני מקנבינואיד חומצי, כגון הפיכת THCA ל-THC, המקודם בחום ובזמן.

תלות: מצב מסתגל שבו הפסקה יוצרת גמילה; קשור להתמכרות אך אינו זהה לה.

מנה-תגובה: שינוי בתוצאה עם שינוי במנה, בתדירות או בעוצמה; מחזק הסקה סיבתית אך עדיין יכול להיות מעורבב.

אנדוקנבינואיד: מולקולת איתות דמוית-קנבינואיד שהגוף מייצר, במיוחד אננדמיד ו-AG-2.

אפקט הפמליה: תווית רחבה לאינטראקציות מוצעות בין מרכיבי קנאביס; אינטראקציות מסוימות קיימות, אך סינרגיה קלינית כללית וצפויה לא הוכחה.

וקטור חשיפה: תיאור רב־ממדי הכולל מרכיבים, מנה, דרך, קצב, תדירות, משך, תזמון התפתחותי, חשיפות מקבילות והקשר.

FAAH: fatty-acid amide hydrolase, אנזים מרכזי בפירוק אננדמיד.

מטבוליזם במעבר ראשון: פירוק במעי ובכבד לפני שחומר שניתן דרך הפה מגיע למחזור הדם.

פלבונואיד: תרכובת צמחית פוליפנוולית; הפרמקולוגיה האנושית הייחודית לקנאביס אינה ידועה ברובה.

אגוניסט מלא: ליגנד המסוגל לייצר את התגובה המרבית של המערכת בקולטן בתנאי מבחן מוגדרים.

GABA: חומצה גמא־אמינובוטירית, המוליך העצבי המעכב העיקרי במוח הבוגר.

גלוטמט: המוליך העצבי המעורר העיקרי במוח.

הומאוסטזיס: ויסות דינמי סביב טווחי תפקוד; אינו אומר שכל הפרעה חיצונית מתקנת.

מחקר אורך: מחקר העוקב אחר משתתפים בזמן, משפר הסקה זמנית אך אינו מבטל ערבוב.

MAGL: monoacylglycerol lipase, אחראי לחלק גדול מפירוק AG-2 במוח.

רנדומיזציה מנדלית: מערך הסקה סיבתית המשתמש בווריאנטים גנטיים ככלים; פגיע לפליאוטרופיה, לכלים חלשים ולאי־התאמה בפנוטיפ.

מטא־יציבות: יציבות זמנית של מצבים מתואמים לצד יכולת לעבור ביניהם, מונח במדעי מוח של מערכות מורכבות.

חיזוק שלילי: עלייה בהתנהגות מפני שהיא מסירה או מפחיתה מצב לא נעים.

יחס סיכויים: יחס בין odds בשתי קבוצות; יכול להתרחק מאוד מיחס סיכונים כאשר התוצאה שכיחה.

אגוניסט חלקי: ליגנד היוצר פחות מן התגובה המרבית במערכת מוגדרת גם בתפוסת קולטן גבוהה; אינו שם נרדף לחלש קלינית.

פרמקודינמיקה: השפעות סם על האורגניזם והקשר בין חשיפה לתגובה.

פרמקוקינטיקה: ספיגה, פיזור, מטבוליזם ופינוי של סם.

ציון סיכון פוליגני: סיכום משוקלל של וריאנטים גנטיים רבים הקשורים לתכונה; אינו מספיק כיום לניבוי סיכון אישי מקנאביס.

עוצמה: ריכוז או חוזק ליחידת מוצר; אינה זהה למנה שניתנה או נספגה.

טעות חיזוי: ההבדל בין תוצאה צפויה לנצפית המשמש במודלים של למידה.

עיבוד מנבא: משפחת תיאוריות הרואות בתפיסה ובפעולה היסק תחת אי־ודאות; היישום לקנאביס הוא סינתזה מתפתחת.

קדם־קליני: ראיות מתאים, רקמות או בעלי חיים, מועילות למנגנון אך אינן הוכחה ישירה להשפעה קלינית באדם.

עוקבה פרוספקטיבית: קבוצה שנבדקה לפני הופעת התוצאה ונעקבת קדימה, מפחיתה בעיות זיכרון אך שומרת ברירה וערבוב.

פסיכוזה: תסמונת ובה פגיעה בבוחן המציאות, כגון הזיות, מחשבות שווא או חוסר ארגון; אינה אבחנה אחת.

פסיכוטומימטי: יוצר תופעות זמניות הדומות להיבטים של פסיכודה.
 תפוסת קולטן: החלק מן הקולטנים הזמינים שאליו קשור ליגנד; ההשפעה תלויה גם ביעילות, בצימוד, בעתודה ובמיקום ברשת.
 סיכון יחסי: היחס בין הסתברויות תוצאה בקבוצות; יש לצרפו לסיכון בסיס או מוחלט לשם משמעות אישית.
 השפעה שיורית: השפעה הנשארת לאחר שהשיכון הברור חלף ולפני מרווח הימנעות מאומת וארוך דיו.
 איתות רטורגרדי: אות בתרסינפטי הנע לאחור כדי לווסת מסוף קדם-סינפטי.
 בולטות: החשיבות המוטיבציונית או הקשבית המיוחסת לגירוי, למחשבה או לאות גופני.
SCRA: אגוניסט סינתטי לקולטן קנבינואיד; קבוצה הטרוגנית, לעיתים קרובות בעלת יעילות CB1 ורעילות THC. גבוהות מ-THC.
 ניתוח רגישות: מבחן לשינוי אומדן תחת הנחות, הגדרות או התאמות חלופיות.
 מרחב מצבים: ייצוג מתמטי של מצבי מערכת אפשריים באמצעות משתנים נבחרים.
THC (Δ9-טטרהידרוקנבינול): הפיטוקנבינואיד המשכר העיקרי ואגוניסט חלקי ב-CB1/CB2.
THCA: חומצה טטרהידרוקנבינולית, קודמן צמחי שעובר דקרבוקסילציה ל-THC ומשכר הרבה פחות בחשיפה רגילה.
 סבילות: תגובה מופחתת לאחר חשיפה חוזרת או צורך ביותר חשיפה לקבלת השפעה קודמת.
 גמילה: תסמינים ניתנים לשחזור לאחר הפחתה או הפסקה של חשיפה שהמערכת הסתגלה אליה.
AG-2: arachidonoylglycerol-2, אנדוקנבינואיד נפוץ ואגוניסט ב-CB1/CB2, המתפרק בעיקר בידי MAGL.

נספח ה – מדריך ראשי תיבות

ראשי תיבות	משמעות
2-AG	2-arachidonoylglycerol
11-OH-THC	11-hydroxy-THC
ABHD	אנזים המכיל α/β-hydrolase domain
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AEA	אננדמיד / N-arachidonylethanolamine
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CB1 / CB2	קולטן קנבינואיד מסוג 1 / מסוג 2
CBD / CBDA	קנבידיול / חומצה קנבידיולית
CBG / CBGA	קנביגרול / חומצה קנביגרולית
CBN	קנבינול
CHS	תסמונת הקאותיתר מקנבינואידים

ראשי תיבות	משמעות
CI	רווח סמך
CINV	בחילות והקאות המושרות בכימותרפיה
CUD	הפרעת שימוש בקנאביס
CYP	משפחת אנזימי cytochrome P450
DAGL	Diacylglycerol lipase
DSM-5-TR	מהדורה חמישית, עדכון טקסט <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECS	המערכת האנדוקנבינואידית
EU-GEI	European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions
FAAH	Fatty-acid amide hydrolase
FDA	US Food and Drug Administration
GABA	חומצה גמא-אמינובוטירית
GWAS	מחקר קשר כלל-גנומי
MAGL	Monoacylglycerol lipase
MRI / fMRI	הדמיית תהודה מגנטית / הדמיה תפקודית
MS	טרשת נפוצה
NASEM	National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine
NIDA	National Institute on Drug Abuse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR / RR	יחס סיכויים / יחס סיכונים
PAF	שבר סיכון מיוחס לאוכלוסייה
PET	טומוגרפיה בפליטת פוזיטרונים
PK / PD	פרמקוקינטיקה / פרמקודינמיקה
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PRS	ציון סיכון פוליגני
PTSD	הפרעת דחק פוסט-טראומטית
RCT	ניסוי אקראי מבוקר
REM	שנת rapid eye movement
SCRA	אגוניסט סינתטי לקולטן קנבינואידי
SGA	קטן לגיל ההיריון
SMD	הבדל ממוצע מתוקנן
THC / THCA	Δ9-טטרהידרוקנבינול / חומצה טטרהידרוקנבינולית

ראשי תיבות	משמעות
THC-COOH	11-nor-9-carboxy-THC
TRP / TRPV1	vanilloid type 1 תעלת / Transient receptor potential
VTA	אזור הטגמנטום הגחוני
WHO	World Health Organization

נספח ו – כיצד לקרוא טענה על קנאביס

לפני שמקבלים כותרת, שואלים: האם החשיפה הייתה שימוש אי פעם, שימוש בהווה, שימוש יומי, הפרעת שימוש מאובחנת או THC שנמדד? האם העוצמה הייתה ידועה? האם החשיפה קדמה לתוצאה? האם קבוצת ההשוואה באמת הייתה דומה? האם טבק, אלכוהול, מצוקה, תסמינים קודמים ופגיעות משפחתיות נמדדו לפני השימוש? האם המספר הוא יחס סיכויים, יחס סיכונים, הפרש מוחלט או PAF מבוסס-מודל? האם מחקר מנגנוני משתמש בחומר ובריכוז רלוונטיים לאדם? האם מוצר טיפולי מתוקן ותואם למוצר המשווק? האם המחקר ארוך דיו לזהות סבילות, גמילה או נזק תפקודי?

הסקה בייסאנית מוסיפה נקודה. יחס הסיכויים האחורי שווה ליחס הסיכויים הקודם כפול יחס נראות:

$$\text{Posterior odds} = \text{Prior odds} \times \text{Likelihood ratio.}$$

גורם סיכון יכול לעדכן הסתברות באופן משמעותי בלי לקבוע תוצאה. אצל אדם בסיכון בסיס נמוך, גם קשר יחסי חזק עשוי להשאיר את ההסתברות המוחלטת נמוכה; אצל אדם בעל פגיעות גבוהה, אותו עדכון יכול להיות גדול קלינית. שום סמן קנאביס נוכחי אינו מספק יחס נראות אישי מדויק. המשוואה ממשטרת את התקשורת; היא אינה יוצרת ודאות.

התשובה האיכותית ביותר מותנית לעיתים קרובות: למוצר, לדרך, למנה, לתדירות, לגיל, לפגיעות ולתוצאה האלה, המערך הזה תומך ברמת הביטחון הזאת. המשפט ארוך מסיסמה מפני שהביולוגיה ארוכה מסיסמה.

ביבליוגרפיה

ביבליוגרפיה מלאה זו כוללת 250 רשומות ליבה ועוגני-ציטוט המאונדקסות ב-PubMed, עשרים ותשעה מקורות יסוד או עוגנים עדכניים שאומתו ידנית, וארבעה-עשר דוחות, קווים מנחים, מסמכים רגולטוריים ומקורות ניטור סמכותיים. תוויות מערך המחקר ותחומי הקורפוס ניתנים לצורכי ביקורת; הם אינם תחליף להערכת סיכון שיטתית להטיה.

קורפוס מדעי שעבר ביקורת עמיתים

- Adams ZW, Marriott BR, Hulvershorn LA, Hinckley JD (2023). Treatment of Adolescent Cannabis Use Disorders. *The review*; *Psychiatric clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.03.004>. adolescent_development, cud_withdrawal_treatment
- Adinoff B, Nunes JC (2025). Challenging the 25-year-old 'mature brain' mythology: implications for the minimum legal age for non-medical cannabis use. *The American journal of drug and alcohol abuse*. primary or observational study; *סיווג בקורפוס*: <https://doi.org/10.1080/00952990.2025.2561982>. manual_anchor
- Ahrens J, Ford SD, Schaefer B, Reese D, Khan AR, Tibbo P, Rabin R, Cassidy CM, et al. (2025). Convergence of Cannabis — and Psychosis on the Dopamine System. *JAMA psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.0432>. primary or observational study; psychosis: *סיווג בקורפוס*
- Alayash Z, Nolde M, Meisinger C, Baurecht H, Baumeister SE (2021). Cannabis use and obesity-traits: A Mendelian *סיווג* — randomization study. *Drug and alcohol dependence*. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108863>. meta-analysis; genetics_sex_frontier: *בקרפוס*
- Albaugh MD, Ottino-Gonzalez J, Sidwell A, Lepage C, Juliano A, Owens MM, Chaarani B, Spechler P, et al. (2021). Association of Cannabis Use During Adolescence With Neurodevelopment. *JAMA psychiatry*. primary or observational study; *סיווג בקורפוס*: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1258>. manual_anchor
- AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, Carney CE, Busse JW (2022). Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*. meta-analysis, systematic review; chs_gastro_sleep: *סיווג בקורפוס*: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab234>
- Anand U, Pacchetti B, Anand P, Sodergren MH (2021). Cannabis-based medicines and pain: a review of potential synergistic and entourage effects. *Pain management*. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0110>. review; plant_products_chemistry: *סיווג בקורפוס*
- André R, Gomes AP, Pereira-Leite C, Marques-da-Costa A, Monteiro Rodrigues L, Sassano M, Rijo P, Costa MDC (2024). The Entourage Effect in Cannabis Medicinal Products: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. <https://doi.org/10.3390/ph17111543>. review; cited_anchor: *סיווג בקורפוס*
- Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, Shmueli D, Golan D, et al. (2021). Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Molecular autism*. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>. clinical trial; plant_products_chemistry: *סיווג בקורפוס*
- Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic — review of observational studies and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.e536>. meta-analysis, systematic review; manual_anchor: *סיווג בקורפוס*
- Austin-Zimmerman I, Spinazzola E, Quattrone D, Wu-Choi B, Trotta G, Li Z, Johnson E, Richards AL, et al. (2024). The impact of schizophrenia genetic load and heavy cannabis use on the risk of psychotic disorder in the EU-GEI case-control and UK Biobank studies. *Psychological medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291724002058>. primary or observational study; manual_anchor: *סיווג בקורפוס*
- Bahji A, Stephenson C, Tyo R, Hawken ER, Seitz DP (2020). Prevalence of Cannabis Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network meta-analysis, systematic review*; *סיווג בקורפוס*: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2370>. manual_anchor
- Bansal S, Zamarrripa CA, Spindle TR, Weerts EM, Thummel KE, Vandrey R, Paine MF, Unadkat JD (2023). Evaluation of Cytochrome P450-Mediated Cannabinoid-Drug Interactions in Healthy Adult Participants. *Clinical pharmacology and*

- primary or observational study; סיווג בקורפוס: *therapeutics*. <https://doi.org/10.1002/cpt.2973>.
pharmacokinetics_routes, drug_interactions
- Bara A, Ferland JN, Rompala G, Szutorisz H, Hurd YL (2021). Cannabis and synaptic reprogramming of the developing review; סיווג בקורפוס: *brain. Nature reviews. Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00465-5>.
adolescent_development, genetics_sex_frontier
- Baranger DA, Miller AP, Gorelik AJ, Paul SE, Hatoum AS, Johnson EC, Colbert SM, Smyser CD, et al. (2024). Prenatal cannabis exposure, the brain, and psychopathology during early adolescence. *Nature. Mental health*.
primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00281-7>.
pregnancy_reproduction
- Bartoli F, Crocamo C, Carrà G (2019). Cannabis use disorder and suicide attempts in bipolar disorder: A meta-analysis. סיווג בקורפוס: *Neuroscience and biobehavioral reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.017>.
meta-analysis, systematic review; bipolar_suicide
- Basavarajappa BS, Subbanna S (2024). Unveiling the Potential of Phytocannabinoids: Exploring Marijuana's Lesser- סיווג — Known Constituents for Neurological Disorders. *Biomolecules*. <https://doi.org/10.3390/biom14101296>.
review; cited_anchor: בקורפוס
- Bassir Nia A, Orejarena MJ, Flynn L, Luddy C, D'Souza DC, Skosnik PD, Pittman B, Ranganathan M (2022). Sex differences in the acute effects of intravenous (IV) delta-9 tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology*.
clinical_trial; acute_effects_cognition: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06135-3>
- Baumeister SE, Baurecht H, Nolde M, Alayash Z, Gläser S, Johansson M, Amos CI, International Lung Cancer Consortium, et al. (2021). Cannabis Use, Pulmonary Function, and Lung Cancer Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*.
meta-analysis; genetics_sex_frontier: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.025>
- Beers JL, Harvey SL, Lanphier RM, Rushing BR, McRitchie SL, Sumner SJ, Jackson KD (2025). Evaluating cannabidiol-induced liver injury with and without valproate using a three-dimensional human hepatocyte spheroid model. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*.
primary or observational study; drug_interactions: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2025.106126>
- Beletsky A, Liu C, Lochte B, Samuel N, Grant I (2024). Cannabis and Anxiety: A Critical Review. *Medical cannabis and*
review; manual_anchor: סיווג בקורפוס: *cannabinoids*. <https://doi.org/10.1159/000534855>
- Bell AD, MacCallum C, Margolese S, Walsh Z, Wright P, Daeninck PJ, Mandarino E, Lacasse G, et al. (2023). Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co- סיווג — Occurring Conditions. *Cannabis and cannabinoid research*. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0156>
systematic review; anxiety_depression, chs_gastro_sleep, therapeutic_epilepsy_cinv_ms, בקורפוס:
therapeutic_pain_palliative, therapeutic_mental_sleep
- Berthet A, De Cesare M, Favrat B, Sporkert F, Augsburger M, Thomas A, Giroud C (2016). A systematic review of passive סיווג — exposure to cannabis. *Forensic science international*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.11.017>.
systematic review; driving: בקורפוס
- Bespalova N, Bunt G, Hill KP (2024). Cannabis and Pregnancy. *Current psychiatry reports*.
review; longitudinal_education_cognition, סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1007/s11920-024-01536-x>.
pregnancy_reproduction
- Bhatia D, Hinckley J, Mikulich S, Sakai J (2022). Cannabis Legalization and Adolescent Use of Electronic Vapor Products, סיווג — Cannabis, and Cigarettes. *Journal of addiction medicine*. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000831>.
primary or observational study; public_health_policy: בקורפוס
- Bhatia D (2024). Editorial: Cannabis Legalization and Youth Cannabis Use: Findings From an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*.
primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.05.005>.
adolescent_development, public_health_policy
- Blanton H, Yin L, Duong J, Benamar K (2022). Cannabidiol and Beta-Caryophyllene in Combination: A Therapeutic סיווג — Functional Interaction. *International journal of molecular sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms232415470>.
primary or observational study; drug_interactions: בקורפוס
- Boer OD, El Marroun H, Franken IHA (2022). Brain morphology predictors of alcohol, tobacco, and cannabis use in סיווג — adolescence: A systematic review. *Brain research*. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148020>.
systematic review; longitudinal_education_cognition: בקורפוס

- Boffa L, Binello A, Cravotto G (2024). Efficient Capture of Cannabis Terpenes in Olive Oil during Microwave-Assisted SIOG — Cannabinoid Decarboxylation. *Molecules (Basel, Switzerland)*. <https://doi.org/10.3390/molecules29040899>.primary or observational study; plant_products_chemistry : בקורפוס
- Bogaty SER, Lee RSC, Hickie IB, Hermens DF (2018). Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with SIOG — current cannabis use. *Journal of psychiatric research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.010>.meta-analysis; psychosis : בקורפוס
- Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M (2017). Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology : official publication of the review*; SIOG בקורפוס — *American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.209>.drug_interactions
- Boicu B, Al-Hakim D, Yuan Y, Brubacher J (2024). Attitudes toward driving after cannabis use: a systematic review. .review; driving : SIOG בקורפוס — *Journal of cannabis research*. <https://doi.org/10.1186/s42238-024-00240-0>
- Bond BW, Duric B, Spinazzola E, Trotta G, Chesney E, Li Z, Quattrone D, Tripoli G, et al. (2025). Cannabis Use Cessation and the Risk of Psychotic Disorders: A Case-Control Analysis from the First Episode Case-Control EU-GEI WP2 Study: L'arrêt de l'utilisation du cannabis et le risque de troubles psychotiques: Une analyse cas-témoins tirée de l'étude cas-témoins EU-GEI WP2 centrée sur les premiers épisodes psychotiques. *Canadian journal of psychiatry. Revue primary or* : SIOG בקורפוס — *canadienne de psychiatrie*. <https://doi.org/10.1177/07067437241290187>.observational study; manual_anchor
- Bou Nassif Y, Rahioui H, Varescon I (2023). Psychological Interventions for Cannabis Use among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. .systematic review; adolescent_development : SIOG בקורפוס — <https://doi.org/10.3390/ijerph20146346>
- Brabete AC, Greaves L, Hemsing N, Stinson J (2020). Sex- and Gender-Based Analysis in Cannabis Treatment Outcomes: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*. .systematic review; cud_withdrawal_treatment : SIOG בקורפוס — <https://doi.org/10.3390/ijerph17030872>
- Brennecke B, Gazzi T, Atz K, Fingerle J, Kuner P, Schindler T, Weck G, Nazaré M, et al. (2021). Cannabinoid receptor type 2 ligands: an analysis of granted patents since 2010. *Pharmaceutical patent analyst*. .review; synthetic_cannabinoids : SIOG בקורפוס — <https://doi.org/10.4155/ppa-2021-0002>
- Britch SC, Wiley JL, Yu Z, Clowers BH, Craft RM (2017). Cannabidiol-Δ9-tetrahydrocannabinol interactions on acute pain SIOG — and locomotor activity. *Drug and alcohol dependence*. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.01.046>.primary or observational study; drug_interactions : בקורפוס
- Burt TS, Brown TL, Milavetz G, McGehee DV (2021). Mechanisms of cannabis impairment: Implications for modeling SIOG — driving performance. *Forensic science international*. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110902>.systematic review; driving : בקורפוס
- Cameron RS, Perono GA, Natale CD, Petrik JJ, Holloway AC, Hardy DB (2025). The impact of cannabinoids on SIOG — reproductive function. *Reproduction (Cambridge, England)*. <https://doi.org/10.1530/REP-24-0369>.review; cited_anchor : בקורפוס
- Campeny E, López-Pelayo H, Nutt D, Blithikioti C, Oliveras C, Nuño L, Maldonado R, Florez G, et al. (2020). The blind men and the elephant: Systematic review of systematic reviews of cannabis use related health harms. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. .systematic review; public_health_policy : SIOG בקורפוס — <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.02.003>
- Cao D, Lin Y, Lin C, Xu M, Wang J, Zeng Z, Wang P, Li Q, et al. (2024). Cannabidiol Inhibits Epithelial Ovarian Cancer: SIOG — Role of Gut Microbiome. *Journal of natural products*. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.3c00782>.primary or observational study; thc_cbd_pharmacology : בקורפוס
- Carvalho JV, Souza LS, Moreira EC (2022). Association between cannabis use and suicidal behavior: A systematic review : SIOG בקורפוס — of cohort studies. *Psychiatry research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114555>.systematic review; bipolar_suicide
- Carvalho VM, de Almeida FG, de Macêdo Vieira AC, Rocha ED, Cabral LM, Strongin RM (2022). Chemical profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes in southeastern Brazil. *Forensic science international*. primary or observational study; SIOG בקורפוס — <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111309>.plant_products_chemistry
- Chan O, Audi A, Ji D, Wang M, Steen JP, Parnian P, Li C, Xiong A, et al. (2024). Cannabis Use During Adolescence and Young Adulthood and Academic Achievement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA pediatrics*.

- meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.3674>
.cited_anchor
- Cheng W, Parker N, Karadag N, Koch E, Hindley G, Ickick R, Shadrin A, O'Connell KS, et al. (2023). The relationship between cannabis use, schizophrenia, and bipolar disorder: a genetically informed study. *The Lancet. Psychiatry*. primary or observational study; psychosis, סיווג בקורפוס: — [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00143-8)
.bipolar_suicide, genetics_sex_frontier
- Chesney E, Oliver D, Sarma A, Lamper AD, Slimani I, Lloyd M, Dickens AM, Welds M, et al. (2025). Does cannabidiol reduce the adverse effects of cannabis in schizophrenia? A randomised, double-blind, cross-over trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. .clinical trial; pharmacokinetics_routes סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1038/s41386-025-02175-3>
- Chesterman S, Mikocka-Walus A, Sinclair J, Druitt M, Furyk J, Evans S, Abbott J, Eathorne A, et al. (2025). Challenges in conducting a feasibility randomized controlled trial of medicinal cannabis for endometriosis pain in Australia. סיווג בקורפוס: — *Complementary therapies in clinical practice*. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2025.102023>
.clinical trial; pharmacokinetics_routes, driving
- Chiu V, Hall W, Chan G, Hides L, Leung J (2022). A Systematic Review of Trends in US Attitudes toward Cannabis: סיווג בקורפוס: — *Legalization. Substance use & misuse*. <https://doi.org/10.1080/10826084.2022.2063893>
.systematic review; public_health_policy
- Choi NG, Moore J, Choi BY (2024). Cannabis use disorder and substance use treatment among U.S. adults. *Journal of* primary or סיווג בקורפוס: — *substance use and addiction treatment*. <https://doi.org/10.1016/j.josat.2024.209486>
.observational study; manual_anchor
- Chou R, Fu R, Ahmed AY, Morasco BJ (2025). Cannabis-Based Products for Chronic Pain : An Updated Systematic Review. systematic review; סיווג בקורפוס: — *Annals of internal medicine*. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-25-03152>
.pharmacokinetics_routes, therapeutic_pain_palliative
- Christensen C, Rose M, Cornett C, Allesø M (2023). Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: סיווג בקורפוס: — *What It Is and What It Isn't. Biomedicines*. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082323>
.review; plant_products_chemistry
- Chung EY, Cha HJ, Min HK, Yun J (2021). Pharmacology and adverse effects of new psychoactive substances: synthetic — cannabinoid receptor agonists. *Archives of pharmacal research*. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01326-6>
.review; synthetic_cannabinoids סיווג בקורפוס:
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, Tontini A, Sanchini S, et al. (2010). Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nature neuroscience*. .primary or observational study; ecs_molecular סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1038/nn.2632>
- Colizzi M, Bhattacharyya S (2018). Neurocognitive effects of cannabis: Lessons learned from human experimental primary or סיווג בקורפוס: — *studies. Progress in brain research*. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.010>
.observational study; thc_cbd_pharmacology
- Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD (2021). Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature* review; סיווג בקורפוס: — *reviews. Disease primers*. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4>
.cud_withdrawal_treatment
- Connor JP, Stjepanović D, Budney AJ, Le Foll B, Hall WD (2022). Clinical management of cannabis withdrawal. *Addiction* review; סיווג בקורפוס: — (Abingdon, England). <https://doi.org/10.1111/add.15743>
.potency_products_contaminants, cud_withdrawal_treatment
- Corsi DJ, Donelle J, Sucha E, Hawken S, Hsu H, El-Chaâr D, Bisnaire L, Fell D, et al. (2020). Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. *Nature medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1002-5>
.primary or observational study; adolescent_development, pregnancy_reproduction סיווג בקורפוס: —
- Cupo L, Plitman E, Guma E, Chakravarty MM (2021). A systematic review of neuroimaging and acute cannabis exposure סיווג בקורפוס: — in age-of-risk for psychosis. *Translational psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01295-w>
.systematic review; acute_effects_cognition, psychosis
- Cuttler C, Stueber A, Cooper ZD, Russo E (2024). Acute effects of cannabigerol on anxiety, stress, and mood: a double-blind, placebo-controlled, crossover, field trial. *Scientific reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66879-0>
.clinical trial; acute_effects_cognition סיווג בקורפוס:

- de Bode N, Kroon E, Sznitman SR, Cousijn J (2025). The differential effects of medicinal cannabis on mental health: A systematic review. *Clinical psychology review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2025.102581>.systematic review; bipolar_suicide, chs_gastro_sleep, therapeutic_mental_sleep
- de Ceglia M, Romano A, Micioni Di Bonaventura MV, Gavito A, Botticelli L, Micioni Di Bonaventura E, Friuli M, Cifani C, et al. (2025). Cafeteria Diet Abstinence Induces Depressive Behavior and Disrupts Endocannabinoid Signaling in Dopaminergic Areas: A Preclinical Study. *Current neuropharmacology*. primary or observational study; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.2174/1570159X23666241107160840>.ecs_molecular
- de La Harpe R, Schoeler T, Thorball CW, Thomas A, Kutalik Z, Vaucher J (2023). Cannabis use and atherosclerotic cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC cardiovascular disorders*. meta-analysis, review; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03641-w>.cardiovascular_respiratory, genetics_sex_frontier
- Delaney RK, Watt MH, Stanger M, Hong I, Bakshi NK, Fagerlin A, Bryan A (2026). Edible Cannabis and Pain, Sleep, and Mental Health Management in Older Adults. *JAMA network open*. primary or observational study; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2026.11718>.pharmacokinetics_routes
- Desai S, Borg B, Cuttler C, Crombie KM, Rabinak CA, Hill MN, Marusak HA (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effects of Exercise on the Endocannabinoid System. *Cannabis and cannabinoid research*. meta-analysis, systematic review; anxiety_depression, **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1089/can.2021.0113>.therapeutic_mental_sleep
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, et al. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine*. .clinical trial; therapeutic_epilepsy_cinv_ms: **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, et al. (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *The New England journal of medicine*. .clinical trial; therapeutic_epilepsy_cinv_ms: **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
- Di Ciano P, Rajji TK, Hong L, Zhao S, Byrne P, Elzohairy Y, Brubacher JR, McGrath M, et al. (2024). Cannabis and Driving: **סיווג בקורפוס:** in Older Adults. *JAMA network open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52233>.primary or observational study; driving
- Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, Rodriguez V, Jongsma HE, et al. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The lancet. Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3).primary or observational study; psychosis: **סיווג בקורפוס:**
- Di Giacomo S, Percaccio E, Vitalone A, Ingallina C, Mannina L, Macone A, Di Sotto A (2023). Characterization of the Chemopreventive Properties of Cannabis sativa L. Inflorescences from Monoecious Cultivars Grown in Central Italy. primary or observational: **סיווג בקורפוס:** *Plants (Basel, Switzerland)*. <https://doi.org/10.3390/plants12223814>.study; plant_products_chemistry
- Dion PM, Lampron J, Rahmani M, Gawargy TA, Paquette Cannalonga C, Tariq K, Desjardins C, Cole V, et al. (2024). Road hazard: a systematic review of traffic injuries following recreational cannabis legalization. *CJEM*. .systematic review; driving: **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1007/s43678-024-00736-x>
- Domingues ML, Fonseca BM, Sá SI (2026). Neurodevelopmental outcomes following prenatal cannabinoid exposure: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-026-03126-z>.review; cited_anchor: **סיווג בקורפוס:**
- Doppen M, Kung S, Majers I, John M, Dunphy H, Townsley H, Eathorne A, Semprini A, et al. (2022). Cannabis in Palliative Care: A Systematic Review of Current Evidence. *Journal of pain and symptom management*. .systematic review; cited_anchor: **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2022.06.002>
- Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, Galettis P, Schneider J, Lucas CJ, Martin JH (2018). Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *British journal of clinical pharmacology*. .systematic review; cited_anchor: **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1111/bcp.13695>
- Escelsior A, Belvederi Murri M, Corsini GP, Serafini G, Aguglia A, Zampogna D, Cattedra S, Nebbia J, et al. (2020). Cannabinoid use and self-injurious behaviours: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. meta-analysis, systematic review; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.020>.bipolar_suicide

- Fabris D, Lisboa JR, Guimarães FS, Gomes FV (2024). Cannabidiol as an antipsychotic drug. *International review of review; thc_cbd_pharmacology, סיווג בקורפוס: neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2024.04.013>.therapeutic_mental_sleep
- Ferber SG, Namdar D, Hen-Shoval D, Eger G, Koltai H, Shoval G, Shbiro L, Weller A (2020). The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Current review; סיווג בקורפוס: neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190903103923>.cited_anchor
- Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K (2022). Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. systematic review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013444.pub2>.cud_withdrawal_treatment, therapeutic_epilepsy_cinv_ms, therapeutic_pain_palliative
- Foglia E, Schoeler T, Klamerus E, Morgan K, Bhattacharyya S (2017). Cannabis use and adherence to antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*. meta-analysis, systematic review; psychosis: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1017/S0033291717000046>
- Gallagher TJ, Kokot NC, Lopez J, Rodriguez E, Udelsman BV, Wightman SC, Atay SM, Harano T, et al. (2026). Association of cannabis use and lung cancer: a retrospective cohort study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2026.109421>.cardiovascular_respiratory, driving
- Gantiva C, Illidge-Cortes J, González-Millares D, Maldonado-Hoyos V, Valencia L (2024). Health warning labels on cannabis products. What is the best design? *The International journal on drug policy*. clinical trial; potency_products_contaminants: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2024.104355>
- Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Arjomandi M, Frank J, Austin PC, Keyhani S (2018). Marijuana Use, Respiratory Symptoms, and Pulmonary Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: medicine*. <https://doi.org/10.7326/M18-0522>.manual_anchor
- Gidal BE, Vandrey R, Wallin C, Callan S, Sutton A, Saurer TB, Triemstra JL (2024). Product labeling accuracy and contamination analysis of commercially available cannabidiol product samples. *Frontiers in pharmacology*. primary or observational study; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1335441>
- Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, Ware M, Marmorstein N, et al. (2019). Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and meta- סיווג בקורפוס: Meta-analysis. *JAMA psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>.analysis, systematic review; anxiety_depression, bipolar_suicide
- Godin SL, Shehata S (2022). Adolescent cannabis use and later development of schizophrenia: An updated systematic: סיווג בקורפוס: review of longitudinal studies. *Journal of clinical psychology*. <https://doi.org/10.1002/jclp.23312>.systematic review; psychosis
- González-Sala F, Tortosa-Pérez M, Peñaranda-Ortega M, Tortosa F (2023). Effects of Cannabis Legalization on Road Safety: A Literature Review. *International journal of environmental research and public health*. systematic review; public_health_policy: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.3390/ijerph20054655>
- Grimison P, Mersiadès A, Kirby A, Tognola A, Olver I, Morton RL, Haber P, Walsh A, et al. (2024). Oral Cannabis Extract for Secondary Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Final Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase II/III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. clinical trial; pharmacokinetics_routes, סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01836>.therapeutic_epilepsy_cinv_ms
- Groff D, Bollampally P, Buono F, Knehans A, Spotts H, Bone C (2022). Interventions Addressing Cannabis Use During Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of addiction medicine*. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000001027>.systematic review; pregnancy_reproduction: סיווג בקורפוס: —
- Grotenhermen F (2010). Cannabis-associated arteritis. VASA. *Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. systematic review; cardiovascular_respiratory: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000004>
- Guerrini R, Chiron C, Vandame D, Linley W, Toward T (2024). Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis. *Epilepsia meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: open*. <https://doi.org/10.1002/epi4.12923>.therapeutic_epilepsy_cinv_ms
- Gundugurti PR, Banda N, Yadlapalli SSR, Narala A, Thatikonda R, Kocherlakota C, Kothapalli KS (2024). Evaluation of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of nanodispersible cannabidiol oral solution (150 mg/mL) versus placebo in

- mild to moderate anxiety subjects: A double blind multicenter randomized clinical trial. *Asian journal of psychiatry*.
 .clinical trial; therapeutic_mental_sleep: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.104073>
- Gómez Pérez L, Santacana AM, Bergé Baquero D, Pérez-Solá V (2014). Reasons and subjective effects of cannabis use among people with psychotic disorders: a systematic review. *Actas espanolas de psiquiatria*.
 .systematic review; psychosis: סיווג בקורפוס: [/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24715366)
- Hacohen M, Stolar OE, Berkovitch M, Elkana O, Kohn E, Hazan A, Heyman E, Sobol Y, et al. (2022). Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Translational psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>
 clinical trial; potency_products_contaminants, adolescent_development, : סיווג בקורפוס
 .longitudinal_education_cognition
- Hall W, Stjepanović D, Dawson D, Leung J (2023). The implementation and public health impacts of cannabis legalization in Canada: a systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*. <https://doi.org/10.1111/add.16274>
 : סיווג בקורפוס — in Canada: a systematic review. *Addiction (Abingdon, England)*. <https://doi.org/10.1111/add.16274>
 .systematic review; potency_products_contaminants, chs_gastro_sleep, driving
- Han K, Wang JY, Wang PY, Peng YC (2024). Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116049>
 : סיווג בקורפוס — review and meta-analysis. *Psychiatry research*. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116049>
 .meta-analysis, systematic review; therapeutic_mental_sleep
- Haney M, Vallée M, Fabre S, Collins Reed S, Zanese M, Campistron G, Arou CA, Foltin RW, et al. (2023). Signaling-specific inhibition of the CB1 receptor for cannabis use disorder: phase 1 and phase 2a randomized trials. *Nature clinical trial*; : סיווג בקורפוס — *medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02381-w>
 .cud_withdrawal_treatment
- Hansen JS, Boix F, Hasselstrøm JB, Sørensen LK, Kjolby M, Gustavsen S, Hansen RM, Petersen T, et al. (2023). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis-based medicine in a patient population included in a — randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Clinical and translational science*. <https://doi.org/10.1111/cts.13685>
 .clinical trial; pharmacokinetics_routes: סיווג בקורפוס
- Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, Leweke FM, Strube W, et al. (2019). Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*.
 .meta-analysis, systematic review; psychosis: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>
- Hasegawa Y, Kim J, Ursini G, Jouroukhin Y, Zhu X, Miyahara Y, Xiong F, Madireddy S, et al. (2023). Microglial cannabinoid receptor type 1 mediates social memory deficits in mice produced by adolescent THC exposure and 16p11.2 primary or duplication. *Nature communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42276-5>
 .observational study; cited_anchor
- Hashemi D, Gray K (2023). Cannabis Use Disorder in Adolescents. *The Psychiatric clinics of North America*.
 review; potency_products_contaminants, : סיווג בקורפוס — <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.03.013>
 .adolescent_development
- Heimann AS, Dale CS, Guimarães FS, Reis RAM, Navon A, Shmuelov MA, Rioli V, Gomes I, et al. (2020). Hemopressin as a breakthrough for the cannabinoid field. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108406>
 .review; synthetic_cannabinoids: סיווג בקורפוס
- Herdegen T, Cascorbi I (2023). Drug Interactions of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Cannabinoid Drugs. review; : סיווג בקורפוס — *Deutsches Arzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0223>
 .drug_interactions
- Hillmer A, Chawar C, Sanger S, D'Elia A, Butt M, Kapoor R, Kapczynski F, Thabane L, et al. (2021). Genetic basis of cannabis use: a systematic review. *BMC medical genomics*. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01035-5>
 : סיווג בקורפוס — cannabis use: a systematic review. *BMC medical genomics*. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01035-5>
 .systematic review; longitudinal_education_cognition
- Hirvonen J, Goodwin RS, Li CT, Terry GE, Zoghbi SS, Morse C, Pike VW, Volkow ND, et al. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.82>
 .primary or observational study; cited_anchor: סיווג בקורפוס
- Hobbs M, Kalk NJ, Morrison PD, Stone JM (2018). Spicing it up - synthetic cannabinoid receptor agonists and psychosis - a systematic review. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of*
 systematic : סיווג בקורפוס — *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.004>
 .review; synthetic_cannabinoids

- Holloman BL, Nagarkatti M, Nagarkatti P (2021). Epigenetic Regulation of Cannabinoid-Mediated Attenuation of Inflammation and Its Impact on the Use of Cannabinoids to Treat Autoimmune Diseases. *International journal of* .review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.3390/ijms22147302>
- Hust SJT, Willoughby JF, Couto L, Kang S, Nickerson C, Price R, Johnson O, Ross-Viles S (2025). Washington State Teens' Perceptions of Cannabis-Infused Product Packaging: A Qualitative Study. *Journal of health communication*. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1080/10810730.2025.2514835>.potency_products_contaminants
- Häuser W, Welsch P, Radbruch L, Fisher E, Bell RF, Moore RA (2023). Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. meta-analysis, review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014915.pub2>.therapeutic_pain_palliative
- Isaacson SE, Wilson-Poe AR, Ye T, Qian YL, Shellhammer TH (2025). Beyond potency: A proposed lexicon for sensory סיווג — differentiation of Cannabis sativa L. aroma. *PloS one*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335125>.primary or observational study; potency_products_contaminants: סיווג בקורפוס
- Islas-Espinoza AM, Ramos-Rodríguez II, Escoto-Rosales MJ, Pizaña-Encarnación JM, Morales-Galindo DK, Caram-Salas NL, Déciga-Campos M, Rodríguez-Palma EJ, et al. (2025). Cannabidiol reduces neuropathic pain and cognitive — impairments through activation of spinal PPARγ. *The journal of pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2025.105378>.primary or observational study; thc_cbd_pharmacology: סיווג בקורפוס
- Jameson LE, Conrow KD, Pinkhasova DV, Boulanger HL, Ha H, Jourabchian N, Johnson SA, Simeone MP, et al. (2022). Comparison of State-Level Regulations for Cannabis Contaminants and Implications for Public Health. *Environmental* primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1289/EHP11206>.cited_anchor
- Janta P, Vimolmangkang S (2024). Chemical profiling and clustering of various dried cannabis flowers revealed by volatilomics and chemometric processing. *Journal of cannabis research*. <https://doi.org/10.1186/s42238-024-00252->.primary or observational study; plant_products_chemistry: סיווג בקורפוס: [w](https://doi.org/10.1186/s42238-024-00252-)
- Jeddi HM, Busse JW, Sadeghirad B, Levine M, Zoratti MJ, Wang L, Noori A, Couban RJ, et al. (2024). Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised meta-analysis, סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068182>.systematic review; chs_gastro_sleep, therapeutic_pain_palliative
- Jin A, Darzi AJ, Dargham A, Liddar N, Bozorgi S, Sohrevardi S, Zhang M, Torabiardakani K, et al. (2025). Cannabis consumption and motor vehicle collision: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The meta-* סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2025.104832>.analysis, systematic review; driving
- Kabeiseman E, Paulsen RT, Burrell BD (2024). Characterization of a Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) in *Hirudo* primary or סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04216-7>.observational study; ecs_molecular
- Kaplan AG (2021). Cannabis and Lung Health: Does the Bad Outweigh the Good? *Pulmonary therapy*. .review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1007/s41030-021-00171-8>
- Kim L, Nan G, Kim HY, Cha M, Lee BH (2024). Modulation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by JZL195 through glia and the endocannabinoid system. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine &* primary or observational: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117515>.study; ecs_molecular
- Kloft L, Otgaar H, Blokland A, Monds LA, Toennes SW, Loftus EF, Ramaekers JG (2020). Cannabis increases susceptibility to false memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. .clinical trial; acute_effects_cognition: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1073/pnas.1920162117>
- Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW (2019). Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Social science & medicine* (1982). meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.06.005>.anxiety_depression
- Kreitzberg DS, Pasch KE, Loukas A (2023). Longitudinal patterns of cannabis and tobacco co-administration and concurrent use among young adult college students. *Addictive behaviors*. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2023.107871>.longitudinal_education_cognition

- Kuhns L, Kroon E, Colyer-Patel K, Cousijn J (2021). Associations between cannabis use, cannabis use disorder, and mood disorders: longitudinal, genetic, and neurocognitive evidence. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06001-8>. review; longitudinal_education_cognition: סיווג בקורפוס: 021-06001-8
- Lake S, Murray CH, Henry B, Strong L, White K, Kilmer B, Cooper ZD (2025). High-Potency Cannabis Use and Health: A Systematic Review of Observational and Experimental Studies. *The American journal of psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240269>. systematic review; manual_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240269>
- Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, Silvestrini M, Brigo F (2020). Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.16546>. meta-analysis, systematic review; drug_interactions: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1111/epi.16546>
- Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F (2021). Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>. systematic review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00807-y>
- Lawn W, Trinci K, Mokrysz C, Borissova A, Ofori S, Petrilli K, Bloomfield M, Haniff ZR, et al. (2023). The acute effects of cannabis with and without cannabidiol in adults and adolescents: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover experiment. *Addiction (Abingdon, England)*. <https://doi.org/10.1111/add.16154>. clinical trial; acute_effects_cognition: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1111/add.16154>
- Le Foll B, Tang VM, Rueda S, Trick LV, Boileau I (2024). Cannabis use disorder: from neurobiology to treatment. *The Journal of clinical investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI172887>. review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1172/JCI172887>
- Lees B, Debenham J, Squeglia LM (2021). Alcohol and Cannabis Use and the Developing Brain. *Alcohol research : current reviews*. <https://doi.org/10.35946/arcr.v41.1.11>. review; adolescent_development, סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.35946/arcr.v41.1.11>
- Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J (2014). The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001438>. meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1017/S0033291713001438>
- Levey DF, Galimberti M, Deak JD, Wendt FR, Bhattacharya A, Koller D, Harrington KM, Quaden R, et al. (2023). Multi-ancestry genome-wide association study of cannabis use disorder yields insight into disease biology and public health implications. *Nature genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01563-z>. meta-analysis; manual_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01563-z>
- Li L, Ning K, Cai XQ, Xie A, Xu M, Xu P (2024). [Genome-wide screening and bioinformatics analysis of Cannabis sativa LecRLK gene family]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240317.103>. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240317.103>
- Lichenstein SD, Manco N, Cope LM, Egbo L, Garrison KA, Hardee J, Hillmer AT, Reeder K, et al. (2022). Systematic review of structural and functional neuroimaging studies of cannabis use in adolescence and emerging adulthood: evidence from 90 studies and 9441 participants. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01226-9>. systematic review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01226-9>
- Liu Y, Bainbridge J, Sillau S, Rajkovic S, Adkins M, Domen CH, Thompson JA, Seawalt T, et al. (2024). Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. <https://doi.org/10.1002/mds.29768>. clinical trial; pharmacokinetics_routes, chs_gastro_sleep, therapeutic_mental_sleep: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1002/mds.29768>
- Lo JO, Shaw B, Robalino S, Ayers CK, Durbin S, Rushkin MC, Olyaei A, Kansagara D, et al. (2024). Cannabis Use in Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cannabis and cannabinoid research*. <https://doi.org/10.1089/can.2022.0262>. meta-analysis, systematic review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1089/can.2022.0262>
- Lo JO, Ayers CK, Yeddala S, Shaw B, Robalino S, Ward R, Kansagara D (2025). Prenatal Cannabis Use and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2025.0689>. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2025.0689>
- London-Nadeau K, Rioux C, Parent S, Vitaro F, Côté SM, Boivin M, Tremblay RE, Séguin JR, et al. (2021). Longitudinal associations of cannabis, depression, and anxiety in heterosexual and LGB adolescents. *Journal of abnormal*

- primary or observational study; סיווג בקורפוס: *psychology*. <https://doi.org/10.1037/abn0000542>.longitudinal_education_cognition
- Lorenzetti V, Hoch E, Hall W (2020). Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of* review; סיווג בקורפוס: *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.012>.longitudinal_education_cognition
- Lu HC, Mackie K (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological psychiatry*. review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Lu M, Meng XX, Zhang YM, Zhu XW, Li J, Chen WQ, Wan HH, Wang SF, et al. (2022). Genome-Wide Identification and Expression Profiles of bZIP Genes in Cannabis sativa L. *Cannabis and cannabinoid research*. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1089/can.2021.0153>.plant_products_chemistry
- Lynch RC, Padgitt-Cobb LK, Garfinkel AR, Knaus BJ, Hartwick NT, Allsing N, Aylward A, Bentz PC, et al. (2025). Domesticated cannabinoid synthases amid a wild mosaic cannabis pangenome. *Nature*. primary or observational study; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09065-0>.plant_products_chemistry
- MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Boivin M (2022). A Clinical Framework for Evaluating Cannabis Product Quality and primary or סיווג בקורפוס: Safety. *Cannabis and cannabinoid research*. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0137>.observational study; potency_products_contaminants
- Maggu G, Choudhary S, Jaishy R, Chaudhury S, Saldanha D, Borasi M (2023). Cannabis use and its relationship with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Industrial psychiatry journal*. review; bipolar_suicide: סיווג בקורפוס: https://doi.org/10.4103/ipi.ipi_43_23
- Malaca S, Busardò FP, Nittari G, Sirignano A, Ricci G (2022). Fourth Generation of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists: A Review on the Latest Insights. *Current pharmaceutical design*. review; synthetic_cannabinoids: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.2174/138161282766621115170521>
- Malik A, Shetty H, Oliver D, Reilly TJ, Di Forti M, McGuire P, Chesney E (2025). Cannabis Withdrawal and Psychiatric primary or סיווג בקורפוס: Intensive Care. *JAMA psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.1216>.observational study; longitudinal_education_cognition, cud_withdrawal_treatment
- Manthey J, Jacobsen B, Hayer T, Kalke J, López-Pelayo H, Pons-Cabrera MT, Verthein U, Rosenkranz M (2023). The impact of legal cannabis availability on cannabis use and health outcomes: A systematic review. *The International journal* systematic review; סיווג בקורפוס: *on drug policy*. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104039>.public_health_policy
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of סיווג — Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophrenia bulletin*. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw003>.meta-analysis, systematic review; psychosis: סיווג בקורפוס
- Mariani JJ, Pavlicova M, Jean Choi C, Basaraba C, Carpenter KM, Mahony AL, Brooks DJ, Bisaga A, et al. (2020). Quetiapine treatment for cannabis use disorder. *Drug and alcohol dependence*. clinical trial; cud_withdrawal_treatment: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108366>
- Marques BL, Campos AC (2024). Cannabidiol and Alzheimer's disease. *International review of neurobiology*. review; thc_cbd_pharmacology: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2024.04.014>
- Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Polizio AH, Abbate A, Toldo S, Mezzaroma E (2024). An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: Pharmacokinetics and Cellular Effects. *Molecules (Basel, Switzerland)*. review; pharmacokinetics_routes: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.3390/molecules29020473>
- Mayo LM, Asratian A, Lindé J, Morena M, Haataja R, Hammar V, Augier G, Hill MN, et al. (2019). Elevated Anandamide, Enhanced Recall of Fear Extinction, and Attenuated Stress Responses Following Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase: A Randomized, Controlled Experimental Medicine Trial. *Biological psychiatry*. clinical trial; ecs_molecular: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.07.034>
- Mazzeo F, Meccariello R (2023). Cannabis and Paternal Epigenetic Inheritance. *International journal of environmental* review; סיווג בקורפוס: *research and public health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph20095663>.genetics_sex_frontier
- McCartney D, Suraev AS, Doohan PT, Irwin C, Kevin RC, Grunstein RR, Hoyos CM, McGregor IS (2022). Effects of cannabidiol on simulated driving and cognitive performance: A dose-ranging randomised controlled trial. *Journal of*

- clinical — סיווג בקורפוס: *psychopharmacology (Oxford, England)*. <https://doi.org/10.1177/02698811221095356>.
.trial; thc_cbd_pharmacology
- McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, Kansagara D, Chou R (2022). Cannabis-Based Products for Chronic Pain : A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. <https://doi.org/10.7326/M21-4520>.
.systematic review; potency_products_contaminants, therapeutic_pain_palliative: סיווג בקורפוס:
- McLoughlin BC, Pushpa-Rajah JA, Gillies D, Rathbone J, Variend H, Kalakouti E, Kyprianou K (2014). Cannabis and — schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004837.pub3>.
.meta-analysis, systematic review; therapeutic_mental_sleep: סיווג בקורפוס:
- McMahon I, Harris-Lane LM, Donnan J, Bishop L, Harris N (2023). Emerging adult perceptions of higher-risk cannabis consumption behaviours. *Harm reduction journal*. <https://doi.org/10.1186/s12954-023-00860-4>.
.clinical trial; adolescent_development
- Metrik J, Bush N, Gunn RL, McCarthy DM (2026). Recent Advances in the Science of Cannabis-Impaired Driving. *Current*.
.review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: *addiction reports*. <https://doi.org/10.1007/s40429-025-00712-0>
- Metz TD, Borgelt LM (2018). Marijuana Use in Pregnancy and While Breastfeeding. *Obstetrics and gynecology*.
.review; pregnancy_reproduction: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002878>
- Moazen-Zadeh E, Chisholm A, Bachi K, Hurd YL (2023). Pharmacokinetics of Cannabidiol: A Systematic Review and — Meta-Regression Analysis. *Cannabis and cannabinoid research*. <https://doi.org/10.1089/can.2023.0025>.
.meta-analysis, systematic review; pharmacokinetics_routes, cardiovascular_respiratory: סיווג בקורפוס:
- Mohammed SYM, Leis K, Mercado RE, Castillo MMS, Miranda KJ, Carandang RR (2023). Effectiveness of Cannabidiol to Manage Chronic Pain: A Systematic Review. *Pain management nursing : official journal of the American Society of* systematic review; סיווג בקורפוס: *Pain Management Nurses*. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2023.10.002>.
.therapeutic_pain_palliative
- Monfort A, Ferreira E, Leclair G, Lodygensky GA (2022). Pharmacokinetics of Cannabis and Its Derivatives in Animals and Humans During Pregnancy and Breastfeeding. *Frontiers in pharmacology*.
.review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919630>
- Morgillo CM, Lupia A, Deplano A, Pirone L, Fiorillo B, Pedone E, Luque FJ, Onnis V, et al. (2022). Molecular Basis for Non-Covalent, Non-Competitive FAAH Inhibition. *International journal of molecular sciences*.
.primary or observational study; ecs_molecular: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.3390/ijms232415502>
- Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K (2019). A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. clinical trial; סיווג בקורפוס: *Clinical pharmacology in drug development*. <https://doi.org/10.1002/cpdd.665>.
.cited_anchor
- Mosca A, Chiappini S, Miuli A, Cavallotto C, Pettorruso M, Martinotti G, Schifano F (2025). Clinical Management of Synthetic-Cannabinoid-Induced Psychosis: A Systematic Review of Treatment Strategies and Outcomes. *Brain*.
.review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: *sciences*. <https://doi.org/10.3390/brainsci15091006>
- Mosley PE, Webb L, Suraev A, Hingston L, Turnbull T, Foster K, Ballard E, Gomes L, et al. (2023). Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in Tourette Syndrome. *NEJM evidence*. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300012>.
.clinical trial; pharmacokinetics_routes, therapeutic_mental_sleep
- Motaghi E, Ghasemi-Pirbaluti M, Rashidi M, Alasvand M, Di Ciano P, Bozorgi H (2023). The effect of tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray on cognition: a systematic review. *European journal of clinical* systematic review; סיווג בקורפוס: *pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03454-y>.
.acute_effects_cognition
- Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G (2020). Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*.
.meta-analysis, systematic review; psychosis: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz102>
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W (2018). Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>.
.meta-analysis, systematic review; therapeutic_pain_palliative: סיווג בקורפוס:
- Nielsen S, Gowing L, Sabioni P, Le Foll B (2019). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *The Cochrane database* meta-analysis, סיווג בקורפוס: *of systematic reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008940.pub3>.
.systematic review; driving

- Nosko L, Crocker CE, Tibbo PG (2025). Cannabis use in adolescence and young adulthood and its effects on brain — structure and function: a scoping review. *Frontiers in psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1644105>.
.review; cited_anchor: סיווג בקורפוס:
- Omran Z (2021). New Disulfiram Derivatives as MAGL-Selective Inhibitors. *Molecules (Basel, Switzerland)*.
.primary or observational study; ecs_molecular: סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.3390/molecules26113296>
- Onaemo VN, Fawehinmi TO, D'Arcy C (2020). Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. meta-analysis, סיווג בקורפוס: — *Journal of affective disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.043>.
.systematic review; anxiety_depression, public_health_policy
- Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH, Kunos G (2017). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature reviews. Cardiology*.
.review; synthetic_cannabinoids: סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130>
- Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, Abdellaoui A, Nivard MG, et al. (2018). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of primary or סיווג בקורפוס: — schizophrenia. *Nature neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>.
.observational study; manual_anchor
- Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW (2019). Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *The Journal of systematic review*; סיווג בקורפוס: — *urology*. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000248>.
.pregnancy_reproduction
- Petrilli K, Ofori S, Hines L, Taylor G, Adams S, Freeman TP (2022). Association of cannabis potency with mental ill health — and addiction: a systematic review. *The lancet. Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00161-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00161-4).
.systematic review; potency_products_contaminants, longitudinal_education_cognition, psychosis, סיווג בקורפוס: .anxiety_depression, therapeutic_mental_sleep
- Potts AJ, Cano C, Thomas SHL, Hill SL (2019). Synthetic cannabinoid receptor agonists: classification and nomenclature. review; סיווג בקורפוס: — *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1661425>.
.synthetic_cannabinoids
- Pourebrahim S, Ahmad T, Rottmann E, Schulze J, Scheller B (2025). Does Cannabis Use Contribute to Schizophrenia? A — Causation Analysis Based on Epidemiological Evidence. *Biomolecules*. <https://doi.org/10.3390/biom15030368>.
.systematic review; psychosis: סיווג בקורפוס:
- Preuss UW, Huestis MA, Schneider M, Hermann D, Lutz B, Hasan A, Kambeitz J, Wong JWM, et al. (2021). Cannabis Use: סיווג בקורפוס: — and Car Crashes: A Review. *Frontiers in psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643315>.
.systematic review; driving
- Páez JA, Campillo NE (2019). Innovative Therapeutic Potential of Cannabinoid Receptors as Targets in Alzheimer's Disease and Less Well-Known Diseases. *Current medicinal chemistry*.
.review; synthetic_cannabinoids: סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.2174/0929867325666180226095132>
- Ramos-Guerrero L, Montalvo G, Cosmi M, García-Ruiz C, Ortega-Ojeda FE (2022). Classification of Various Marijuana סיווג — Varieties by Raman Microscopy and Chemometrics. *Toxics*. <https://doi.org/10.3390/toxics10030115>.
.primary or observational study; plant_products_chemistry: סיווג בקורפוס:
- Raïch I, Lillo J, Rebassa JB, Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, Reyes-Resina I, Franco R, Pallàs M, et al. (2025). Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive primary סיווג בקורפוס: — function. *Alzheimer's research & therapy*. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01756-0>.
.or observational study; thc_cbd_pharmacology
- Ricci V, Sarni A, De Berardis D, Martinotti G, Maina G (2026). How adolescent cannabis use reshapes the developing סיווג — brain - a systematic review. *Frontiers in psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2026.1822300>.
.systematic review; manual_anchor: סיווג בקורפוס:
- Richards JR, Bing ML, Moulin AK, Elder JW, Rominski RT, Summers PJ, Laurin EG (2019). Cannabis use and acute coronary סיווג — syndrome. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1601735>.
.systematic review; cardiovascular_respiratory: סיווג בקורפוס:
- Ried K, Tamanna T, Matthews S, Sali A (2022). Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised — double-blind placebo-controlled crossover study. *Journal of sleep research*. <https://doi.org/10.1111/jsr.13793>.
.clinical trial; chs_gastro_sleep, therapeutic_mental_sleep: סיווג בקורפוס:

- Rittiphairoj T, Leslie L, Oberste JP, Yim TW, Tung G, Bero L, Riggs P, Hutchison K, et al. (2025). High-Concentration Delta-9-Tetrahydrocannabinol Cannabis Products and Mental Health Outcomes : A Systematic Review. *Annals of systematic review*; סיווג בקורפוס: *internal medicine*. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-24-03819>.anxiety_depression
- Rodrigues RJ, Marques JM, Köfalvi A (2024). Cannabis, Endocannabinoids and Brain Development: From Embryogenesis .review; adolescent_development : סיווג בקורפוס: to Adolescence. *Cells*. <https://doi.org/10.3390/cells13221875>
- Rodrigues RS, Armada-Moreira A, Gómez-Acero L, Ribeiro FF, Mouro FM, Sebastião AM, Ciruela F, Aso E, et al. (2026). Cannabinoid and adenosine A2A receptor crosstalk regulates postnatal and adult hippocampal neurogenesis. *British primary or observational study*; סיווג בקורפוס: *journal of pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.70466>.synthetic_cannabinoids
- Romozzi M, Scipioni L, Di Tella S, Silveri MC, Cupini LM, Vollono C, Maccarrone M, Calabresi P (2025). Genetic characterization of the endocannabinoid system and psychiatric features in patients with migraine and medication overuse headache. *Cephalalgia : an international journal of headache*. <https://doi.org/10.1177/03331024251314460>.primary or observational study; ecs_molecular : סיווג בקורפוס: —
- Ruberto AJ, Sivilotti MLA, Forrester S, Hall AK, Crawford FM, Day AG (2020). Intravenous Haloperidol Versus Ondansetron for Cannabis Hyperemesis Syndrome (HaVOC): A Randomized, Controlled Trial. *Annals of emergency medicine*. clinical trial; cud_withdrawal_treatment, סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.08.021>.chs_gastro_sleep
- Rustagi AS, Jeffers AM, Graham FJ, Cohen BE, Slatore CG, Byers AL, Glantz SA, Keyhani S (2026). Inhaled Cannabis, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cross-Sectional Study of n = 379,049. primary or : סיווג בקורפוס: *Journal of general internal medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-025-09833-8>.observational study; cited_anchor
- Rømer Thomsen K, Thylstrup B, Hesse M, Lindholm C, Reitzel LA, Eriksen TS, Erlangsen A, Englund A, et al. (2026). Changes in cannabis potency and cannabis-related psychiatric harms: a 23-year ecological study in Denmark. primary or observational : סיווג בקורפוס: *Psychological medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291726104036>.study; potency_products_contaminants
- Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically- : סיווג בקורפוס: — focused systematic review. *BMC psychiatry*. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8> systematic review; psychosis, anxiety_depression, chs_gastro_sleep, therapeutic_epilepsy_cinv_ms, .therapeutic_mental_sleep
- Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klammer E, Foglia E, Brown R, Camuri G, Altamura AC, et al. (2016). Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The lancet*. meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: *Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00363-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00363-6).cited_anchor
- Senderovich H, Patel P, Jimenez Lopez B, Waicus S (2021). A Systematic Review on Cannabis Hyperemesis Syndrome and Its Management Options. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health systematic review*; סיווג בקורפוס: *Science Centre*. <https://doi.org/10.1159/000520417>.cud_withdrawal_treatment, chs_gastro_sleep
- Senderovich H, Meaney C, Vashishtha S (2024). Cannabis-Induced Gastrointestinal Tract Symptoms in the Adult Population: A Systematic Review. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, systematic review*; סיווג בקורפוס: *Health Science Centre*. <https://doi.org/10.1159/000536161>.chs_gastro_sleep, therapeutic_pain_palliative
- Shamabadi A, Ahmadzade A, Pirahesh K, Hasanzadeh A, Asadigandomani H (2023). Suicidality risk after using cannabis and cannabinoids: An umbrella review. *Dialogues in clinical neuroscience*. systematic review; anxiety_depression, סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1080/19585969.2023.2231466>.bipolar_suicide, public_health_policy
- Shamabadi A, Arabzadeh Bahri R, Karimi H, Heidari E, Akhondzadeh S (2024). Emerging pharmacotherapy for the treatment of cannabis use disorder. *Expert opinion on pharmacotherapy*. .review; cud_withdrawal_treatment : סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2353638>
- Shan R, Zhang Y, Shi Y, Wang X, Wang X, Ma G, Li Q (2024). Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor in Microglia Reduces Neuroinflammation through Inhibiting Aerobic Glycolysis to Relieve Hypertension. *Biomolecules*. primary or observational study; סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.3390/biom14030333>.synthetic_cannabinoids

- Sholler DJ, Huestis MA, Amendolara B, Vandrey R, Cooper ZD (2020). Therapeutic potential and safety considerations for the clinical use of synthetic cannabinoids. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*.
 .review; cited_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173059>
- Silva EAD, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM, Almeida IBCM, Costa FBD, Pontes KM, Nunes ELG, et al. (2022). Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends in psychiatry and psychotherapy*.
 systematic review; anxiety_depression, סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>
 .chs_gastro_sleep, therapeutic_mental_sleep
- Silva NR, Arjmand S, Domingos LB, Chaves-Filho AM, Mottin M, Real CC, Waszkiewicz AL, Gobira PH, et al. (2024). Modulation of the endocannabinoid system by (S)-ketamine in an animal model of depression. *Pharmacological primary or observational study*; סיווג בקורפוס: research. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107545>
 .ecs_molecular
- Simmons SM, Caird JK, Sterzer F, Asbridge M (2022). The effects of cannabis and alcohol on driving performance and driver behaviour: a systematic review and meta-analysis. *Addiction (Abingdon, England)*.
 .meta-analysis, systematic review; manual_anchor: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1111/add.15770>
- Singh J, Ellingson CJ, Shafiq MA, Alcorn J, Neary JP (2025). Cannabidiol and cognition: a literature review of human סיווג — randomized controlled trials. *Behavioural pharmacology*. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000837>
 .review; acute_effects_cognition: בקורפוס:
- Skumlien M, Langley C, Lawn W, Voon V, Curran HV, Roiser JP, Sahakian BJ (2021). The acute and non-acute effects of cannabis on reward processing: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*.
 systematic review; acute_effects_cognition, סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.008>
 .longitudinal_education_cognition
- Smith CJ, Vergara D, Keegan B, Jikomes N (2022). The phytochemical diversity of commercial Cannabis in the United States. *PloS one*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267498>
 primary or observational study; סיווג בקורפוס: States. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267498>
 .cited_anchor
- Solmi M, De Toffol M, Kim JY, Choi MJ, Stubbs B, Thompson T, Firth J, Miola A, et al. (2023). Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*
 systematic review; סיווג בקורפוס: (Clinical research ed.). <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072348>
 .chs_gastro_sleep, therapeutic_epilepsy_cinv_ms, therapeutic_pain_palliative
- Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA (2016). Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0595-z>
 meta-analysis, סיווג בקורפוס: .systematic review; chs_gastro_sleep
- Sorkhou M, Dent EL, George TP (2024). Cannabis use and mood disorders: a systematic review. *Frontiers in public health*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1346207>
 systematic review; anxiety_depression, סיווג בקורפוס: health. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1346207>
 .bipolar_suicide
- Spiga F, Parkhouse T, Tang VM, Savović J, Le Foll B, Nielsen S (2025). Pharmacotherapies for cannabis use disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008940.pub4>
 סיווג בקורפוס: .meta-analysis, systematic review; bipolar_suicide, driving, drug_interactions
- Spindle TR, Zamarripa CA, Schrieffer D, Cone EJ, Winecker R, Flegel R, Hayes E, Davis LS, et al. (2025). A within-subject cross-over trial comparing the acute effects of vaporized delta-8-tetrahydrocannabinol and delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy adults. *Drug and alcohol dependence*.
 .clinical trial; acute_effects_cognition: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2025.112684>
- Srinivasan M, Hamouda RK, Ambedkar B, Arzoun HI, Sahib I, Fondeur J, Escudero Mendez L, Mohammed L (2021). The Effect of Marijuana on the Incidence and Evolution of Male Infertility: A Systematic Review. *Cureus*.
 .review; pregnancy_reproduction: סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.7759/cureus.20119>
- Stone NL, Murphy AJ, England TJ, O'Sullivan SE (2020). A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *British journal of pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.15185>
 סיווג בקורפוס: .systematic review; cited_anchor
- Storck W, Elbaz M, Vindis C, Déguilhem A, Lapeyre-Mestre M, Jouanjs E (2025). Cardiovascular risk associated with the use of cannabis and cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)*.
 meta-analysis, systematic review; סיווג בקורפוס: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-325429>
 .cardiovascular_respiratory

- Sujan AC, Pal A, Avalos LA, Young-Wolff KC (2023). A systematic review of in utero cannabis exposure and risk for structural birth defects. *Frontiers in pediatrics*. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1149401>. review; pregnancy_reproduction
- Suraev A, McCartney D, Marshall NS, Irwin C, Vandrey R, Grunstein RR, D'Rozario AL, Gordon C, et al. (2024). Evaluating possible 'next day' impairment in insomnia patients administered an oral medicinal cannabis product by night: a pilot randomized controlled trial. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06595-9>. clinical trial; acute_effects_cognition
- Swetlik C, Migdady I, Hasan LZ, Buletko AB, Price C, Cho SM (2022). Cannabis Use and Stroke: Does a Risk Exist? *Journal of addiction medicine*. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000870>. cardiovascular_respiratory
- Sznitman SR, Vered S, Weinstein G (2025). History of cannabis use and cognitive function in older adults: findings from primary or the UK biobank. *Age and ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaf319>. observational study; longitudinal_education_cognition
- Tai W, Yau GTY, Arnold JC, Chan HK, Kwok PCL (2024). High-loading cannabidiol powders for inhalation. *International journal of pharmaceuticals*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124370>. observational study; thc_cbd_pharmacology, pharmacokinetics_routes
- Tai W, Arnold JC, Chan HK, Kwok PCL (2024). Spray freeze dried cannabidiol with dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) for inhalation and solubility enhancement. *International journal of pharmaceuticals*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124235>. primary or observational study; thc_cbd_pharmacology
- Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS (2022). Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis. *Experimental neurology*. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114238>. meta-analysis, systematic review; drug_interactions, therapeutic_epilepsy_cinv_ms
- Tarter RE, Reynolds M, Vanyukov M, Kirisci L (2022). Physical inactivity during adolescence heightens risk for cannabis use disorder in adulthood. *Experimental and clinical psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1037/pha0000593>. primary or observational study; adolescent_development
- Tashkin DP, Tan WC (2022). Inhaled Marijuana and the Lung. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.009>. primary or observational study; cardiovascular_respiratory
- Temourian AA, Halliday DM, Yan Y, Chan-Golston AM, Song AV (2023). Marijuana and E-cigarette Initiation Among Adolescents: A Survival Analysis. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.11.009>. primary or observational study; adolescent_development, longitudinal_education_cognition
- Teraoka JT, Tang JJ, Delling FN, Vittinghoff E, Marcus GM (2023). Cannabis use and incident atrial fibrillation in a longitudinal cohort. *Heart rhythm*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.12.008>. observational study; longitudinal_education_cognition
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, et al. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3). clinical trial; therapeutic_epilepsy_cinv_ms
- Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, O'Callaghan FJ, Wong M, et al. (2021). Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4607>. clinical trial; therapeutic_epilepsy_cinv_ms
- Thorpe HHA, Talhat MA, Khokhar JY (2020). High genes: Genetic underpinnings of cannabis use phenotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110164>. review; genetics_sex_frontier
- Thorpe HHA, Fontanillas P, Meredith JJ, Jennings MV, Cupertino RB, Pakala SR, 23andMe Research Team, Elson SL, et al. (2025). Genome-wide association studies of lifetime and frequency of cannabis use in 131,895 individuals. *Molecular psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03219-2>. primary or observational study; longitudinal_education_cognition, genetics_sex_frontier

- Trinh KV, Diep D, Robson H (2018). Marijuana and Its Effects on Athletic Performance: A Systematic Review. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. systematic review; סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000471>. cardiovascular_respiratory
- Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N (2020). [Asthma and cannabis, cocaine or heroin use]. *Revue des maladies respiratoires*. systematic review; סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.06.004>. cud_withdrawal_treatment
- Urbi B, Corbett J, Hughes I, Owusu MA, Thorning S, Broadley SA, Sabet A, Heshmat S (2022). Effects of Cannabis in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's disease*. meta-analysis, systematic review; anxiety_depression, סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.3233/JPD-212923>. chs_gastro_sleep
- van Amsterdam J, van den Brink W (2024). Cannabis Use Variations and Myocardial Infarction: A Systematic Review. review; סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.3390/jcm13185620>. cardiovascular_respiratory
- van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain*. clinical trial; pharmacokinetics_routes, סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001464>. drug_interactions, therapeutic_pain_palliative
- Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, Smith DJ, Pell JP, et al. (2017). Cannabis use and risk of — schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Molecular psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>. סיווג בקורפוס: primary or observational study; psychosis, genetics_sex_frontier
- Velzeboer R, Malas A, Wei S, Berger R, Parmar V, Lai WWK (2025). Cannabis and sleep architecture: A systematic review meta- סיווג בקורפוס: — and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2025.102164>. analysis, systematic review; chs_gastro_sleep
- Venegas A, Ray LA (2022). Cross-substance primed and cue-induced craving among alcohol and cannabis co-users: An experimental psychopharmacology approach. *Experimental and clinical psychopharmacology*. clinical trial; thc_cbd_pharmacology, סיווג בקורפוס: — <https://doi.org/10.1037/pha0000621>
- Walsh KB, McKinney AE, Holmes AE (2021). Minor Cannabinoids: Biosynthesis, Molecular Pharmacology and Potential : סיווג בקורפוס: — Therapeutic Uses. *Frontiers in pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.777804>. review; cited_anchor
- Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Hong BY, AminiLari M, et al. (2021). Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised meta-analysis, סיווג בקורפוס: — clinical trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1034>. systematic review; chs_gastro_sleep, therapeutic_pain_palliative
- Wang Y, Mukhopadhyay P, Cao Z, Wang H, Feng D, Haskó G, Mechoulam R, Gao B, et al. (2017). Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury. *Scientific primary or observational study; סיווג בקורפוס: — reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10924-8>. drug_interactions
- Watts S, McElroy M, Migicovsky Z, Maassen H, van Velzen R, Myles S (2021). Cannabis labelling is associated with סיווג — genetic variation in terpene synthase genes. *Nature plants*. <https://doi.org/10.1038/s41477-021-01003-y>. בקורפוס: primary or observational study; potency_products_contaminants
- Weisbeck SJ, Bright KS, Ginn CS, Smith JM, Hayden KA, Ringham C (2020). Perceptions about cannabis use during pregnancy: a rapid best-framework qualitative synthesis. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de systematic review; סיווג בקורפוס: — sante publique*. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00346-x>. pregnancy_reproduction
- Wennberg E, Lasry A, Windle SB, Filion KB, Thombs BD, Gore G, Fischer B, Eisenberg MJ (2020). Non-medical cannabis use among Indigenous Canadians: A systematic review of prevalence and associated factors. *The International systematic review; סיווג בקורפוס: — journal on drug policy*. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103081>. public_health_policy
- Wennberg E, Windle SB, Filion KB, Thombs BD, Gore G, Benedetti A, Grad R, Ells C, et al. (2023). Roadside screening סיווג — tests for cannabis use: A systematic review. *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14630>. review; driving: בקורפוס:

- Wilson J, Dobson O, Langcake A, Mishra P, Bryant Z, Leung J, Dawson D, Graham M, et al. (2026). The efficacy and safety of cannabinoids for the treatment of mental disorders and substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(26\)00015-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(26)00015-5). analysis, systematic review; anxiety_depression, bipolar_suicide
- Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y (2020). The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Current pharmaceutical biotechnology*. clinical trial; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.2174/1389201020666191202111534>. therapeutic_pain_palliative
- Xue S, Husain MI, Zhao H, Ravindran AV (2021). Cannabis Use and Prospective Long-Term Association with Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies: Usage du cannabis et association prospective à long terme avec l'anxiété: une revue systématique et une méta-analyse d'études longitudinales. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. <https://doi.org/10.1177/0706743720952251>. meta-analysis, systematic review; cited_anchor
- Young-Wolff KC, Slama NE, Avalos LA, Padon AA, Silver LD, Adams SR, Does MB, Ansley D, et al. (2024). Cannabis Use During Early Pregnancy Following Recreational Cannabis Legalization. *JAMA health forum*. primary or observational study; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2024.3656>. public_health_policy
- Young-Wolff KC, Adams SR, Homsley KJ, Alexeeff SE, Gunderson EP, Does MB, Ansley D, Castellanos C, et al. (2025). Association of Preconception and Prenatal Cannabis Use With Breastfeeding. *American journal of preventive medicine*. primary or observational study; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2025.107964>. pregnancy_reproduction
- Young-Wolff KC, Cortez CA, Alexeeff SE, Silver LD, Pacula RL, Slama NE, Padon AA, Satre DD, et al. (2026). Adolescent Cannabis Use and Risk of Psychotic, Bipolar, Depressive, and Anxiety Disorders. *JAMA health forum*. primary or observational study; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2025.6839>. anxiety_depression, bipolar_suicide
- Zhang C, Jiang M, Liu J, Wu B, Liu C (2024). Genome-wide view and characterization of natural antisense transcripts in Cannabis Sativa L. *Plant molecular biology*. <https://doi.org/10.1007/s11103-024-01434-z>. primary or observational study; genetics_sex_frontier
- Zimmermann T, Bartsch JC, Beer A, Lomazzo E, Guggenhuber S, Lange MD, Bindila L, Pape HC, et al. (2018). Impaired anandamide/palmitoylethanolamide signaling in hippocampal glutamatergic neurons alters synaptic plasticity, learning, and emotional responses. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0274-7>. primary or observational study; **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0274-7>. observational study; ecs_molecular
- Zou S, Kumar U (2018). Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International journal of molecular sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>. **סיווג בקורפוס:** <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>. review; cited_anchor

מקורות יסוד ועוגנים עדכניים שאומתו ידנית

- Wilson J et al. (2026). The efficacy and safety of cannabinoids for the treatment of mental disorders and substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41856154/> — Role in review: Current randomized mental-disorder synthesis.
- McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241357/> — Role in review: Adjunctive antipsychotic signal.
- Leung J, Chan GCK, Hides L, Hall WD (2020). What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? A systematic review and meta-analysis. *Addictive Behaviors*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485547/> — Role in review: CUD prevalence and risk by use pattern.
- Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M, Solowij N (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition: a systematic review. *Biological Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858214/> — Role in review: Cognitive effects synthesis.
- Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC (2018). Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710074/> — Role in review: Youth cognition and abstinence moderator.
- Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, Ganesh S, Radhakrishnan R, et al. (2020). Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*

- Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197092/> — Role in review: Controlled THC psychotomimetic evidence.
- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielsen O (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21300939/> — Role in review: Psychosis age-of-onset synthesis.
- Behzad D et al. (2025). Association of driving with blood delta-9-tetrahydrocannabinol: a systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40172477/> — Role in review: Blood THC and driving-performance relationship.
- Lucas CJ, Galettis P, Schneider J (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30001569/> — Role in review: Route-dependent cannabinoid PK and PD.
- Poyatos L, Pérez-Acevedo AP, Papaseit E, Pérez-Mañá C, Martin S, Hladun O, Siles A, Torrens M, et al. (2020). Oral administration of cannabis and delta-9-tetrahydrocannabinol preparations: a systematic review. *Medicina*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585912/> — Role in review: Oral THC absorption and effects.
- Huestis MA (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712819/> — Role in review: Foundational cannabinoid PK.
- Kerbrat A et al. (2016). Acute neurologic disorder from an inhibitor of fatty acid amide hydrolase. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604221> — Role in review: FAAH-inhibitor phase I toxicity boundary.
- Page RL 2nd, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, Piano MR, Rana JS, et al. (2020). Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752884/> — Role in review: Cardiovascular physiology and clinical guidance.
- Gage SH, Jones HJ, Burgess S, Bowden J, Davey Smith G, Zammit S, Munafò MR (2017). Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychological Medicine*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27928975/> — Role in review: Bidirectional causal-inference evidence.
- Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP (2015). Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25285897/> — Role in review: Mania association synthesis.
- Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, Irons D, Tuvblad C, Iacono WG, McGue M, Raine A, et al. (2016). Impact of adolescent marijuana use on intelligence: results from two longitudinal twin studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787878/> — Role in review: Genetically informed cognition analysis.
- Johnson SB, Blum RW, Giedd JN (2009). Adolescent maturity and the brain: the promise and pitfalls of neuroscience research in adolescent health policy. *Journal of Adolescent Health*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19699415/> — Role in review: Developmental-cutoff caution.
- Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA (2017). Cannabinoid hyperemesis syndrome: diagnosis, pathophysiology, and treatment—a systematic review. *Journal of Medical Toxicology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28000146/> — Role in review: CHS clinical synthesis.
- Zaurova M, Hoffman RS, Vlahov D, Manini AF (2016). Clinical effects of synthetic cannabinoid receptor agonists compared with marijuana in emergency department patients with acute drug overdose. *Journal of Medical Toxicology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423493/> — Role in review: Comparative synthetic-cannabinoid toxicity.
- Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, Smith DJ, Pell JP, et al. (2018). Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Molecular Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28806794/> — Role in review: Cannabis-to-schizophrenia genetic-instrument analysis.
- Bond BW, Duric B, Spinazzola E, Trotta G, Chesney E, Li Z, Quattrone D, Tripoli G, et al. (2025). Cannabis use cessation and the risk of psychotic disorders: a case-control analysis from the First Episode Case-Control EU-GEI WP2 Study. *Canadian Journal of Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39810593/> — Role in review: Cessation-duration and psychosis analysis.
- Spindle TR, Zamarripa CA, Schrieffer D, Cone EJ, Winecker RE, Flegel R, Hayes E, Davis LS, et al. (2025). A within-subject cross-over trial comparing the acute effects of vaporized delta-8-tetrahydrocannabinol and delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy adults. *Drug and Alcohol Dependence*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40334328/> — Role in review: Controlled delta-8 versus delta-9 comparison.
- Schoeler T, Monk A, Sami MB, Klamerus E, Foglia E, Brown R, Camuri G, Altamura AC, et al. (2016). Continued versus discontinued cannabis use in patients with psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777297/> — Role in review: Prognosis after psychosis by continued use.
- Friston KJ (2010). The free-energy principle: a unified brain theory?. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068583/> — Role in review: Foundational predictive-processing framework; used only for explicit Flow Hijacked synthesis.

- Kelso JAS (2012). Multistability and metastability: understanding dynamic coordination in the brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371613/> — Role in review: Foundational metastability framework; used only for explicit Flow Hijacked synthesis.
- Koob GF, Volkow ND (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475769/> — Role in review: Cross-substance addiction-neurocircuitry framework.
- Sutton RS, Barto AG (2018). Reinforcement Learning: An Introduction, second edition. MIT Press. <https://mitpress.mit.edu/9780262039246/reinforcement-learning/> — Role in review: Foundational reinforcement-learning framework; used only for explicit Flow Hijacked synthesis.
- LaFrance EM, Cuttler C (2017). Inspired by Mary Jane? Mechanisms underlying enhanced creativity in cannabis users. *Consciousness and Cognition*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065317/> — Role in review: Subjective versus objective creativity and personality confounding.
- Kowal MA, Hazekamp A, Colzato LS, van Steenberghe H, van der Wee NJA, Durieux J, Manai M, Hommel B (2015). Cannabis and creativity: highly potent cannabis impairs divergent thinking in regular cannabis users. *Psychopharmacology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288512/> — Role in review: Controlled high-potency cannabis and divergent thinking.

דוחות סמכותיים, הנחיות, עלונים ומקורות ניסור

- National Academies of Sciences Engineering and Medicine (2017). *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. <https://www.nationalacademies.org/read/24625> — Role in review: Foundational multidisciplinary evidence review.
- National Academies of Sciences Engineering and Medicine (2024). *Cannabis Policy Impacts Public Health and Health Equity*. <https://www.nationalacademies.org/read/27766> — Role in review: Current product and policy evidence review.
- Agency for Healthcare Research and Quality (2025). *Living Systematic Review on Cannabis and Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain: 2025 Update*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK618045/> — Role in review: Current pain benefit-harm synthesis.
- US Food and Drug Administration (2023). *EPIDIOLEX (cannabidiol) Prescribing Information*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210365s020lbl.pdf — Role in review: Indications dosing safety monitoring and interactions.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2025). *Clinical Consensus No. 10: Cannabis Use During Pregnancy and Lactation*. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-consensus/articles/2025/10/cannabis-use-during-pregnancy-and-lactation> — Role in review: Pregnancy and lactation clinical guidance.
- National Institute on Drug Abuse (2024). *Cannabis Potency Data: DEA-Seized Samples 1995–2022*. <https://nida.nih.gov/research/research-data-measures-resources/cannabis-potency-data> — Role in review: Longitudinal US potency surveillance.
- Centers for Disease Control and Prevention (2024). *Understanding Your Risk for Cannabis Use Disorder*. <https://www.cdc.gov/cannabis/health-effects/cannabis-use-disorder.html> — Role in review: Public-health CUD definition and risk factors.
- National Institute for Health and Care Excellence (2019). *Cannabis-Based Medicinal Products (NG144)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/chapter/recommendations> — Role in review: Clinical prescribing guidance.
- European Union Drugs Agency (2026). *Cannabis: Health and Social Responses*. https://www.euda.europa.eu/publications/mini-guides/cannabis-health-and-social-responses_en — Role in review: Current European response and treatment synthesis.
- European Union Drugs Agency (2026). *European Drug Report 2026: Cannabis — the Current Situation in Europe*. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2026/cannabis_en — Role in review: Current prevalence treatment potency and harms surveillance.
- World Health Organization (2016). *The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510240> — Role in review: Global foundational public-health review.
- National Highway Traffic Safety Administration (2017). *Marijuana-Impaired Driving: A Report to Congress*. <https://www.nhtsa.gov/sites/nhtsa.gov/files/documents/812440-marijuana-impaired-driving-report-to-congress.pdf> — Role in review: Driving evidence and measurement limitations.
- American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision*. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm> — Role in review: Diagnostic criteria and nosology.
- Fischer et al / American Journal of Public Health (2017). *Lower-Risk Cannabis Use Guidelines: A Comprehensive Update of Evidence and Recommendations*. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.303818> — Role in review: Evidence-based harm-reduction guidance.